THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Mention: MÉDECINE

Anné 1937 N° 26

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

STÉPHAN KANTOR
NÉ A LODZ (POLOGNE) LE 24 MAI 1913

Contribution à l'étude expérimentale de la tératogénèse des Cyclocéphales et des Arhinencéphales

---

Président: P. ANCEL, PROFESSEUR

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1937

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Mention: MÉDECINE

Anné 1937 N° 26

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

STÉPHAN KANTOR
NÉ A LODZ (POLOGNE) LE 24 MAI 1913

Contribution à l'étude expérimentale de la tératogénèse des Cyclocéphales et des Arhinencéphales

---

Président: P. ANCEL, PROFESSEUR

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur		WEILL ✻ ✪ I.

Professeurs:

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie		BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie		SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique		VLES ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie		N.....
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✻ ✪ I.
		AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✻ ✪ I.
		STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ✻ ✪ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✻ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		N.....

Professeurs sans chaire:

MM. ARON Max ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés:

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✪ I.
GUNSETT O. ✻ ✪ I.
HANNS ✻ ✪ I.
HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
LE GUYON
REISS
SIMONIN ✻ ✪ A.
VAUCHER ✻ ✪ I.
WAITZ
WEISS A. ✻ ✪ A
WOLF ✪ A.
THIVOLLE ✪ A.

Agrégé libre: M. SIMON ✻ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire: M. ROMEY O. ✻ ✪ A.

Chargé d'un cours complémentaire:

MM. MEYER M. ✪ A.
ROEDERER ✪ A.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MES PARENTS

A MES MAÎTRES DU JURY

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548005_0046

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 117

CHAPITRE I : Technique expérimentale 121

A. — Matériel d'expériences 121

B. — Méthode des irradiations localisées d'Ancel et Wolff 123

CHAPITRE II : Production expérimentale de la Cyclocéphalie et de l'Arhinencéphalie 126

A. — Position du problème 126

B. — Action des rayons X à différents stades du développement 127

1. — Conditions expérimentales 127

2. — Résultats des expériences 129

3. — Interprétation des résultats 131

C. — Action de diverses doses de rayons X 135

1. — Conditions expérimentales 135

2. — Résultats des expériences 135

3. — Interprétation des résultats 137

CHAPITRE III : Tératogénie des Cyclocéphales et des Arhinencéphales 141

A. — Étude de la Cyclocéphalie 142

1. — Morphologie des Cyclocéphales anophtalmes 142

2. — Histologie des Cyclocéphales anophtalmes 145

3. — Autres types de Cyclocéphales 151

B. — Étude de l'Arhinencéphalie 152

CHAPITRE IV : Discussion sur la genèse des monstres cyclocéphaliens 155

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 161

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 163

INTRODUCTION

Les Cyclocéphaliens constituent un groupe de monstres présentant des malformations qui portent à la fois sur l'appareil nasal, l'appareil oculaire et sur la première vésicule cérébrale. Nous connaissons aujourd'hui les caractéristiques anatomiques de cette malformation grâce à de minutieuses descriptions, faites sur des monstres humains ou appartenant à différentes espèces d'animaux. Leurs auteurs ne connaissant pas de stades jeunes de Cyclocéphaliens authentiques ont dû se limiter à décrire les cas trouvés accidentellement et à proposer des théories tératogéniques plus ou moins plausibles.

Toutes ces observations avaient nettement mis en évidence la nécessité de l'expérimentation.

En effet, pour être renseigné sur la tératogénèse d'une monstruosité, il est nécessaire de pouvoir produire expérimentalement cette monstruosité. On peut ainsi connaître à quel stade du développement elle peut se réaliser, quelles lésions lui donnent naissance et par quel mécanisme elle se constitue. Cette expérimentation actuellement encore impossible chez les Mammifères a été tentée chez les Oiseaux.

Dareste (1855 à 1891), en faisant varier les conditions d'incubation, a obtenu de nombreuses monstruosités, mais cette méthode ne lui a pas permis d'obtenir, à volonté, telle ou telle monstruosité, et en outre les embryons monstrueux étaient voués à une mort très précoce. D'autres méthodes indirectes ont été utilisées par : Lombardini (1868), Gerlach (1882), Gerlach et Koch (1883), Maggiorani (1884), Richter (1888), Féré (1890 à 1900), Windle (1891 à 1895), Kohlmann (1893), Kaestner (1895), Ferret (1904), Stockard (1914), Alsop (1919),

Riddle (1923), Tazelaar (1929), Kaufmann (1934), etc... Aucun de ces auteurs n'est arrivé à obtenir régulièrement une monstruosité donnée.

E. Wolff a pu, au contraire, en produire de nombreuses, à volonté, en détruisant à l'aide des rayons X telle ou telle région bien déterminée de jeunes embryons de Poulet. La méthode utilisée par cet auteur est celle d'Ancel et Wolff ; elle lui a permis d'obtenir à coup sûr des Cyclocéphaliens et de fixer certaines des conditions nécessaires à leur obtention. Monsieur le Professeur Ancel nous a proposé de reprendre l'étude et de compléter les résultats obtenus par E. Wolff sur les Cyclocéphaliens.

La Cyclocéphalie spontanée est d'une extrême rareté chez les Oiseaux. I. G. Saint-Hilaire en cite six observations ; ce sont les seules que nous ayons retrouvées dans la littérature. Même dans des conditions anormales qui suffisent pour provoquer des malformations les plus diverses, cette monstruosité demeure une rareté. Dareste le déplorait : « malheureusement, disait cet auteur, la cyclopie s'est produite si rarement dans mes expériences que je ne puis prévoir l'époque où j'aurai réuni tous les éléments de cette étude ».

La cyclopie spontanée est en général plus fréquente chez l'Homme et les Mammifères que chez les Oiseaux, tout en restant cependant une monstruosité rare. Panum, en 1860, en avait relevé 36 cas chez l'Homme, 14 chez le Chien, 7 chez le Chat, 7 chez le Lapin, 50 chez le Porc, 4 chez le Cheval, 1 chez la Chèvre, 12 chez le Mouton, 4 chez le Bœuf, 1 chez le Pigeon, 2 chez la Poule, 1 chez l'Oie. Hannover en compte : 103 chez l'Homme, 30 chez le Veau, 57 chez le Mouton, 130 chez le Porc, 22 chez le Chien, 12 chez le Chat, 10 chez le Cheval, 9 chez la Chèvre, 3 chez le Lapin, 1 chez le Chevreuil.

« Rien de plus difficile, et surtout rien de plus fastidieux que les recherches bibliographiques faites sur les monstres ». Cette phrase a été dite il y a cent ans par Isidore Geoffroy Saint-Hilaire, et, aujourd'hui, elle conserve toute son actualité. Presque chaque auteur qui s'est occupé de monstruosités crée une nouvelle nomenclature. Le même monstre s'appelle suivant l'auteur qui l'a étudié : Rhinocéphale, Cyclocéphale diophtalme réduit ou encore Cyclope complet. Dans ces conditions, il est difficile de s'y retrouver. Il nous semble que la première classification, celle d'I s. Geoffroy Saint-Hilaire (1836) suffit pour englober toutes les monstruosités et c'est elle que nous avons prise comme base de notre travail. I. G. Saint-Hilaire divise en deux groupes les monstres auto-

sites caractérisés par des malformations de la face, les Cyclocéphaliens et les Otocéphaliens. Les premiers sont caractérisés essentiellement par le rapprochement des yeux et les seconds par le rapprochement des oreilles. Cet auteur divise les Cyclocéphaliens en deux catégories. Dans la première, les deux fosses orbitaires sont très rapprochées et, dans la seconde, il n'existe qu'une seule fosse orbitaire. Dans la première catégorie, il distingue deux genres :

« 1° Deux yeux très rapprochés, mais distincts ; appareil nasal atrophié et ses rudiments apparents à l'extérieur sous la forme d'une trompe au-dessus des orbites... Genre I : ETHMOCÉPHALE.

« 2° Deux yeux très rapprochés, mais distincts ; appareil nasal atrophié ; point de trompe... II : CÉBOCÉPHALE.

Dans la deuxième catégorie entrent trois autres genres :

« 3° Deux yeux contigus ou un œil double occupant la ligne médiane ; appareil nasal atrophié et formant une trompe..... III : RHINOCÉPHALE.

« 4° Deux yeux contigus ou un œil double occupant la ligne médiane ; appareil nasal atrophié ; point de trompe... IV : CYCLOCÉPHALE.

« 5° Deux yeux contigus ou un œil double, occupant la ligne médiane ; appareil nasal atrophié et formant une trompe ; mâchoires rudimentaires ; bouche très imparfaite ou nulle... V : STOMOCÉPHALE ».

Dans tous les genres, nous voyons que les yeux sont plus ou moins modifiés, mais ils existent. Or, chez la plupart des Cyclocéphaliens que nous avons reproduits expérimentalement, les yeux font plus ou moins complètement défaut. Ceci ne nécessite pas la création de genres nouveaux : « ces cas... ne détruisent nullement la généralité des caractères assignés à cette monstruosité » dit l'auteur de la classification, et pour caractériser cette complication de la monstruosité principale, nous ajouterons au nom du genre le qualificatif de « microphtalme » ou d'« anophtalme ».

Les deux genres de la première catégorie (Ethmocéphales et Cébocéphales) ont été séparés des Cyclocéphaliens proprement dits par Kundrat et groupés avec trois autres genres (bec-de-lièvre médian, arhinencéphalie avec fissure palatine bilatérale, trigonocéphalie) dans la catégorie des Arhinencéphales. Ces monstres ont comme caractères essentiels l'absence plus ou moins complète du cerveau olfactif, la division incomplète ou nulle des hémisphères cérébraux et l'atrophie plus ou moins complète de l'appareil nasal avec formation de deux orbites plus ou moins rapprochées de la ligne médiane. Les Cébocéphales et les Ethmocéphales sont donc

les Arhinencéphales qui présentent les malformations les plus prononcées. Ils diffèrent essentiellement des Cyclocéphales par la présence de parois entre les deux orbites. La modification introduite par Kundrat dans la classification de Geoffroy Saint-Hilaire nous paraît justifiée, aussi l'adopterons-nous.

Au point où nous avons repris le travail commencé par E. Wolff les problèmes qui se présentaient étaient les suivants :

1° Préciser les conditions de l'obtention de la Cyclocéphalie ;

2° Etablir les conditions de l'obtention de l'Arhinencéphalie ;

3° Suivre pas à pas l'évolution de ces monstruosités pour découvrir leur tératogénie.

Nous nous sommes efforcé au cours de notre travail de résoudre, dans la mesure de nos possibilités, les trois problèmes, et nous présentons dans cet opuscule les résultats auxquels ont abouti nos recherches. Dans le premier chapitre, nous exposerons la technique expérimentale dont nous nous sommes servi. Le deuxième chapitre contiendra les données relatives à la production de la Cyclocéphalie et de l'Arhinencéphalie. Dans le troisième chapitre, nous étudierons l'évolution de ces deux monstruosités. Nous discuterons à la fin de notre travail la position de différentes théories sur la tératogénèse de monstres cyclocéphaliens en face de faits expérimentaux.

Il nous est agréable, avant d'aborder l'exposé de nos recherches, de remplir un devoir élémentaire envers ceux auxquels nous devons d'être arrivé au terme de notre travail. Nous croyons à peine nécessaire de souligner que ce n'est pas une vaine formalité que nous accomplissons.

C'est à Monsieur le Professeur P. Ancel que nous devons l'idée de ce travail ; il a mis à notre disposition tout le matériel nécessaire qui nous a permis de le réaliser. Pendant tout le temps que nous avons passé dans son laboratoire, Monsieur le Professeur P. Ancel a été pour nous le Maître vigilant et attentif auquel nous devons notre discipline scientifique. Il nous a prodigué sans cesse ses conseils éclairés et bienveillants. C'est parce que ce travail a été constamment contrôlé par lui et critiqué dans ses détails que nous nous permettons aujourd'hui de le publier. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements sincères et de notre profonde et respectueuse gratitude.

La réalisation de monstres cyclocéphaliens exigeait la connaissance approfondie de la méthode des irradiations localisées. Nous avons eu la bonne fortune d'être initié dans cette méthode par l'un de ses

créateurs, Monsieur le Docteur Etienne Wolff, Assistant à l'Institut d'Embryologie. La manière toujours aimable avec laquelle il a suivi notre travail, la part qu'il prenait à nos succès et aussi à nos déboires, nous a prouvé l'intérêt réel qu'il portait à nos recherches. Ce sont ses conseils issus d'une grande expérience qui nous ont permis d'éviter les tâtonnements et de tourner de nombreuses difficultés. Ses collections de monstres, de coupes et de dessins, mises à notre disposition, ont été pour nous d'un précieux secours. Nous le remercions bien sincèrement pour tout le bien qu'il a voulu nous faire et l'assurons de notre attachement dévoué.

Monsieur le Professeur A. Forster, Doyen de la Faculté de Médecine, a bien voulu nous accorder l'hospitalité des Archives d'Anatomie, d'Histologie et d'Embryologie, qu'il dirige. Nous lui exprimons bien déférement notre reconnaissance et nos profonds remerciements.

CHAPITRE I

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

A. — Matériel d'expériences

La méthode d'Ancel et Wolff, telle quelle nous a été enseignée par ses auteurs, a été conçue pour l'application aux œufs de Poule. C'est donc à ce matériel que nous nous sommes adressé. L'incubation était faite dans les conditions habituelles dans la couveuse à régulation automatique. Les œufs qui devaient être manipulés seulement après 48 heures d'incubation ont été retournés journellement pour éviter les adhérences de l'embryon à la membrane coquillière.

Les œufs retirés de la couveuse après un temps voulu ont été soumis à l'expérience soit aussitôt retirés, soit au bout d'un temps qui ne dépassait pas 6 heures.

Avant de procéder à l'ouverture de la coquille, nous avons essuyé avec un tampon légèrement imbibé d'alcool les endroits de la coquille

destinés à être ouverts. Pour les autres manipulations nous avons employé des instruments passés à la flamme ou stérilisés au four à la température de 140°. Ces précautions ne sont pas absolument indispensables, le blastoderme de Poulet étant d'une grande résistance à l'infection. Nous n'avons en tout cas jamais constaté de développement de moisissures ni d'autres envahissements par les bactéries.

Une fois essuyé, l'œuf a été percé à son pôle effilé d'un orifice d'environ 0,5 cm. de diamètre. Avec une pipette à boules, introduite dans cet orifice, on soustrait 2 à 3 centimètres cubes d'albumine pour créer un espace entre le blastoderme qui surnage et la coquille. On referme l'orifice à la cire ou à la paraffine dont le point de fusion est supérieur à la température de l'incubation. L'œuf refermé est placé sur un support, de sorte que son grand axe devient horizontal. Dans ces conditions, l'embryon se placera au pôle supérieur de la vésicule vitelline. On enlève à l'aide d'une pince pointue un disque de 1,5 à 2 cm. de diamètre à un endroit de la coquille qui est susjacente à l'embryon et qui est constitué par le point culminant de l'œuf placé sur son support. La soustraction de l'albumine dans le premier temps de l'opération donne la certitude que l'embryon éloigné de la coquille ne sera pas lésé par la pince qui sert à perforer l'œuf. Après l'ouverture de l'œuf, on y verse un peu de l'albumine, aspirée précédemment dans la pipette, pour humecter l'embryon exposé à l'air. On procède à un examen rapide à la loupe binoculaire pour vérifier l'âge véritable du blastoderme et pour constater si l'embryon n'a pas été lésé au cours de manipulations, ou s'il n'est pas déjà porteur d'une anomalie spontanée, visible extérieurement. Dans les deux derniers cas, l'œuf est éliminé du lot. Si le germe semble être normalement constitué, on procède à l'intervention tératogène. Cette intervention a été décrite avec détails dans le travail d'E. Wolff (1936), et nous nous bornons à rappeler brièvement dans la section suivante de ce chapitre les principes de la méthode.

Après l'intervention, le germe est encore une fois humecté par une goutte d'albumine et l'œuf refermé à l'aide d'une lamelle de verre soudée à la coquille au moyen de la paraffine. Ensuite, l'œuf est marqué de son numéro d'ordre et replacé dans la couveuse d'où il sera retiré tous les jours pour le contrôle de sa viabilité.

Au bout du temps désiré, l'embryon sera retiré et fixé dans le liquide de Bouin. Les pièces destinées à l'examen histologique seront photographiées ou dessinées à la chambre claire, puis colorées à l'hémalun et à l'éosine suivant le procédé de coloration en masse.

B. Méthode des irradiations localisées d'Ancel et Wolff

Comme nous l'avons dit dans la section précédente, la méthode d'Ancel et Wolff a été exposée in extenso dans le mémoire de ce dernier auteur. Nous rappelons qu'on y a recours aux rayons X qui constituent un agent tératogène très puissant. Voici les principes de la méthode.

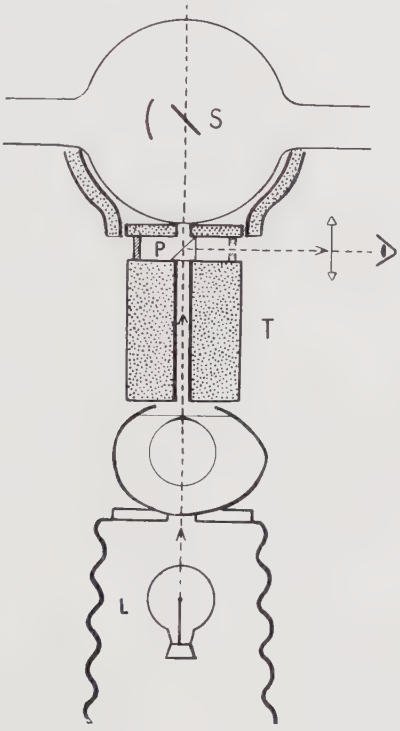

Fig. 1. — *Dispositif d'irradiation localisée.* (D'après E. Wolff.)
Le tube T est vissé sur la « fenêtre » du tube Coolidge et centré en permanence sur l'anticathode. A sa partie supérieure, il présente un évidement dans lequel on peut loger un petit prisme à réflexion totale P. L'œuf étant éclairé par transparence par la source lumineuse L, l'œil contrôle, grâce au prisme P, la position du blastoderme par rapport au tube.

Le faisceau de rayons X partant de l'anticathode pénètre dans un long et étroit canal de 2 millimètres de diamètre percé dans un cylindre de plomb de 5 centimètres de hauteur. A la sortie de ce cylindre, le faisceau de rayons rencontre une région déterminée du blastoderme (fig. 1). La difficulté consiste en une localisation

et circonscription du champ exposé à l'irradiation. On procède de la façon suivante.

Supposons une intervention qui consiste en une irradiation de la région contenant la vésicule prosencéphalique chez un embryon de 36 heures (fig. 2). Dans ce but, on dépose à la surface du germe un écran de plomb d'un millimètre d'épaisseur. Cet écran est rectangulaire, de dimensions suivantes : 1 mm./2,5 mm. On applique le plus grand bord de l'écran au niveau de l'étranglement qui sépare la première vésicule encéphalique de la deuxième, l'écran reposant sur cette dernière. De cette façon, tout ce qui est en arrière de la vésicule prosencéphalique sera protégé contre l'action des rayons X. Les écrans de plomb, même plus grands, se tiennent à la surface du germe grâce à la viscosité d'une mince couche d'albumine qui recouvre le blastoderme. Ils déprimen légèrement la surface des jeunes embryons en déterminant la formation d'un petit godet qui disparaît aussitôt l'écran retiré. Chez les embryons plus âgés, de

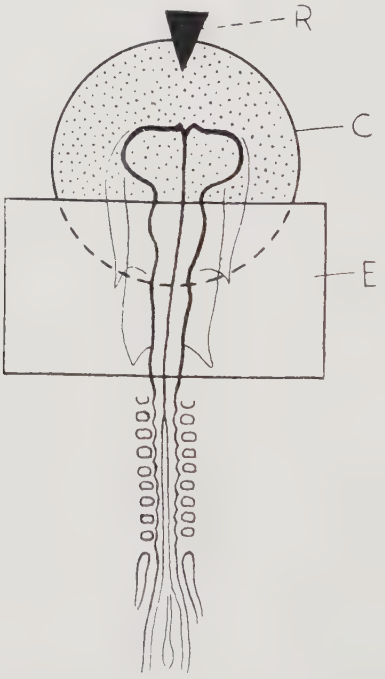

Fig. 2. — *Dessin schématique d'un embryon de Poulet, au stade de 9 somites sur lequel est projeté le contour de l'écran de plomb (E) et du faisceau de rayons X, canalisés par le cylindre (C).*

L'intersection de ces deux contours détermine l'étendue du champ de l'irradiation, représenté en pointillé.

R = repère en papier noir.

2 ou 3 jours, le jaune se liquéfie, la membrane vitelline cesse d'être tendue et l'écran déposé sur l'embryon bascule et tombe au fond de la coquille, ou perfore le blastoderme. Nous avons tourné cette difficulté, souvent avec succès, en appliquant sur le pôle supérieur de la sphère vitelline une lamelle couvre-objet arrondie, d'un centimètre, qui l'aplatit ; l'écran déposé sur ce disque de verre gardait plus facilement l'équilibre. En tenant compte de l'arrêt d'une partie des rayons par le verre, nous avons prolongé la durée de l'irradiation quand l'emploi du disque de verre était nécessaire.

L'écran étant mis en place, on dépose l'œuf au-dessous du cylindre de plomb et on l'éclaire latéralement. Un prisme à réflexion totale placé au-dessus du cylindre, entre celui-ci et le tube générateur des rayons X, permet de centrer la région destinée à être irradiée sur le prolongement du canal percé dans le cylindre (fig. 1). On effectue cette opération en imprimant à l'œuf de légers mouvements, jusqu'à ce qu'on voie à travers le prisme le bord antérieur de l'écran que l'on reconnaît grâce à un petit repère en papier noir, déposé en avant de l'extrémité céphalique de l'embryon. De cette façon, la région du blastoderme, visible à travers le prisme et située en avant du bord antérieur de l'écran, sera seule atteinte par les rayons X. Il n'y a pas lieu de protéger l'aire extraembryonnaire, T u r (rayonnement du radium), puis A n c e l et V i n t e m b e r g e r (rayons X) ayant démontré la résistance de cette région aux irradiations. La dose de rayons X appliquée dans nos expériences réalise ce que ces derniers auteurs appellent « la dissociation complète entre le blastoderme et l'embryon ». La figure 1, empruntée au mémoire de E. Wolff, montre schématiquement le dispositif d'irradiation.

Une fois la localisation effectuée, on éloigne le prisme et le projecteur et on procède à l'intervention proprement dite. Dans nos expériences nous nous sommes servi d'un appareil de la Compagnie Générale de Radiologie, muni d'un générateur à un kènotron. Ce générateur alimente un tube « Philips » dans l'air dont l'anode est refroidie par une circulation fermée d'eau. Nous l'avons fait fonctionner sous une tension de 110 KV. et à un débit de 4 mA. Pour modifier l'intensité de l'irradiation nous avons fait varier la durée de l'irradiation, les autres conditions restant les mêmes. C'est pourquoi dans la suite nous exprimons la dose des rayons X en minutes.

Après l'irradiation nous vérifions si au cours de l'intervention aucun déplacement de l'œuf ou de l'écran ne s'est produit. Ensuite, nous enlevons avec beaucoup de précautions l'écran et le repère en papier et nous refermons l'œuf selon le procédé décrit précédemment.

CHAPITRE II

PRODUCTION EXPÉRIMENTALE DE LA CYCLOCÉPHALIE ET DE L'ARHINENCÉPHALIE

A. — Position du problème

E. Wolff a réussi à produire expérimentalement les Cyclocéphaliens en irradiant la vésicule encéphalique antérieure des embryons de Poulet. Il a effectué cette intervention entre les stades de trois et douze somites, c'est-à-dire dans une période du développement où le renflement prosencéphalique du tube nerveux est peu marqué et où les vésicules optiques commencent à peine à s'individualiser. Le problème qui s'est posé à nous était le suivant :

Le stade de douze somites constitue-t-il une limite au delà de laquelle l'obtention de Cyclocéphaliens n'est plus possible? Autrement dit, en irradiant les embryons qui ont dépassé le stade de douze somites, produit-on la cyclocéphalie, ou une autre monstruosité?

E. Wolff a, d'autre part, obtenu des Arhinencéphales en appliquant dans les mêmes conditions que pour la cyclocéphalie une dose de rayons X inférieure à celle qui détermine la formation de la cyclocéphalie. La question est donc la suivante :

En variant la durée de l'application des rayons X au territoire qui contient la vésicule cérébrale antérieure, obtient-on des monstruosités qui ne diffèrent entre elles que par le degré de leur lésion, ou des malformations de nature différente?

Nous nous sommes efforcé de résoudre ces questions en déterminant les conditions qui permettent d'obtenir, à volonté, la cyclocéphalie ou l'arhinencéphalie. Dans ce but, nous avons entrepris deux séries d'expériences.

Dans la première série, nous avons modifié l'époque de l'intervention ; dans la seconde, nous avons agi sur le facteur intensité de l'irradiation.

En nous inspirant de cette division du travail, nous divisons l'exposé de nos résultats en deux chapitres correspondant à ces deux séries d'expériences.

B. — Action des rayons X à différents stades du développement

1. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Nous avons expérimenté sur les œufs retirés de la couveuse après des temps variables d'incubation. Après avoir commencé par les stades qui correspondaient à ceux auxquels E. Wolff a obtenu des Cyclocéphales, nous sommes arrivé au stade de 75 heures d'incubation. Déjà à ce moment, les difficultés étaient pour nous souvent insurmontables. D'ailleurs, comme on le verra plus loin, l'intérêt de la question s'épuisait au delà de cette limite.

Les difficultés au cours de ces expériences varient suivant les stades où l'intervention tératogène est pratiquée.

Les stades jeunes, de 8 à 16 somites, sont facilement accessibles. L'embryon étant étendu à plat, la mise en place de l'écran ne présente pas de complications (fig. 3 *a*).

Les stades plus avancés, ceux de 18, 19 à 22, 24 somites, offrent une difficulté plus grande. Au cours de ces stades, l'extrémité antérieure de l'embryon exécute un double mouvement de flexion et de rotation qui place le prosencéphale au-dessous du mésencéphale. L'intervention, faite à ce moment, doit intéresser forcément la moitié antérieure de la deuxième vésicule si le prosencéphale doit être atteint en totalité (fig. 3 *b*). La position oblique du prosencéphale rend difficile la localisation de ses limites postérieures. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions sûres de ces dernières expériences.

Dès que l'embryon a exécuté avec son extrémité céphalique les mouvements qui le couchent sur son flanc gauche, l'intervention devient plus simple quant à l'évaluation du champ qui devra être irradié. Mais bientôt de nouvelles difficultés surgissent. D'une part, la couche de vitellus sous-jacente à l'embryon se liquéfie de plus en plus ; à ceci nous pouvons parer en employant la lamelle de verre, dont il était question dans le premier chapitre. D'autre part, l'extrémité de la tête s'approche du cœur, qu'elle touche presque finalement. Si l'on veut avoir un embryon viable après l'intervention, il ne faut pas irradier la partie de l'extrémité céphalique tangente au cœur, car la radio-lésion de celui-ci entraîne une mort certaine à brève échéance. Ajoutons enfin les mouvements de l'embryon qui se font de plus en plus énergiques et qui causent les déplacements de l'écran.

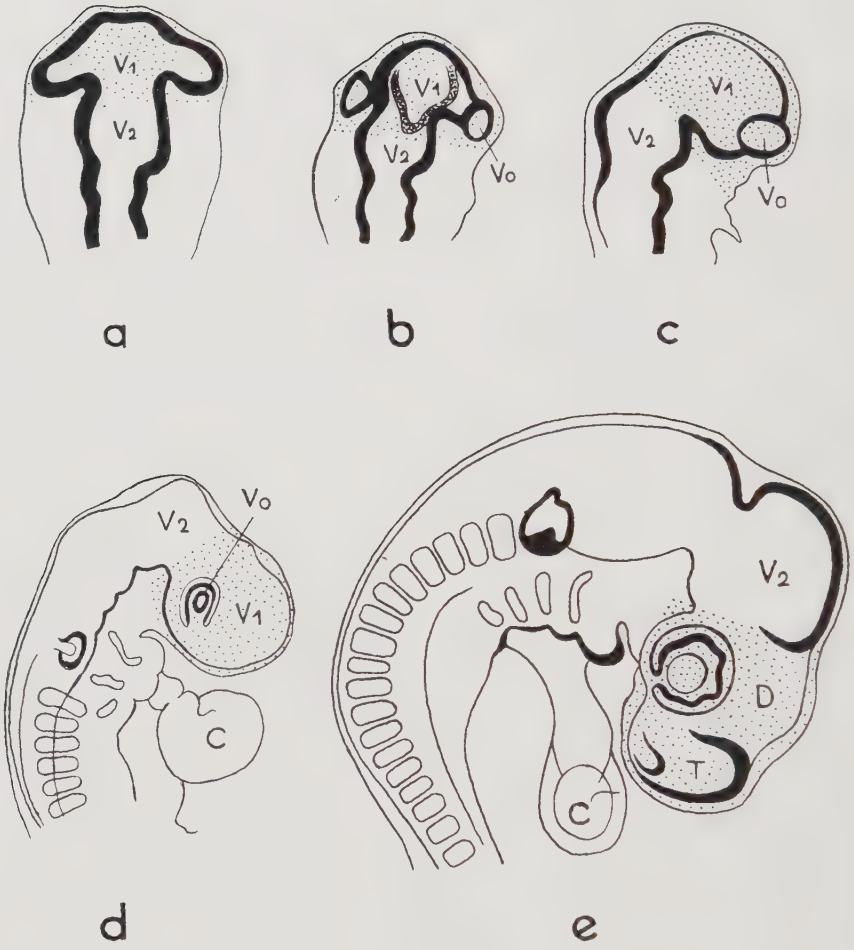

Fig. 3. — *Représentation schématique des interventions tératogéniques sur les embryons de Poulet à différents stades du développement.*

a = embryon au stade de 15 somites ; *b* = au stade de 18 somites ; *c* = au stade de 20 somites ; *d* = au stade de 27 somites ; *e* = au stade de 68 heures d'incubation.

V_1 = prosencéphale ; V_2 = mésencéphale ; V_0 = ébauches oculaires ; *C* = cœur ; *D* = diencéphale ; *T* = télencéphale.

Les parties irradiées ont été figurées en pointillé.

A mesure que nous nous sommes adressé à des embryons de plus en plus âgés, nous avons cru utile d'augmenter la dose de rayons X, en employant aux stades de 75 heures de l'incubation des doses triples de celles qui déterminent la production des Cyclocéphales au stade de 8 somites. Cette précaution a été prise pour que l'irradiation soit avec certitude suffisamment intense, la différenciation des tissus devant diminuer l'efficacité de notre intervention.

Nous avons pu employer les écrans rectangulaires, tels qu'ils sont représentés sur la figure 2, uniquement dans les cas où l'intervention portait sur un jeune embryon étalé. Chez les embryons plus âgés, qui ont déjà effectué le mouvement de rotation, il fallait confectionner des écrans sous forme d'une L majuscule, dont les deux bras rectilignes ou légèrement incurvés en dedans formaient un angle plus ou moins aigu, suivant la forme du segment prosencéphalique de la tête. Quel qu'ait été le stade de l'intervention, nous avons tâché de circonscrire le champ de l'irradiation à tout ce segment et rien qu'à ce segment, réserve étant faite pour l'aire extra-embryonnaire.

Après l'intervention, nous extrayons les œufs du 10e au 13e jour de leur incubation.

2. — RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES

94 œufs sont soumis à l'expérience. 29 sont morts au cours de l'incubation ; parmi eux, les uns sont morts précocement à une époque, à laquelle le diagnostic des lésions produites n'était pas possible ; les autres moururent tardivement, mais l'état dans lequel nous les avons trouvés était tel que l'examen donnait des renseignements imprécis. Nous ne tenons compte que de 65 embryons prélevés vivants ou morts mais en bon état (Tableau I).

Voici le compte rendu résumé de nos expériences.

a) 1re *série d'expériences* : 29 embryons ont été irradiés au stade de 7 à 16 somites. Localisation de l'irradiation : région de l'ébauche du prosencéphale (irradiation type, v. fig. 3, a). Durée de l'irradiation : 10 à 12 minutes.

Résultats : 28 Cyclocéphales anophtalmes ou microphtalmes, 1 Stomocéphale.

b) 2e *série d'expériences* : 8 embryons ont été irradiés au stade de 17 à 22 somites (période de flexion et de rotation de l'extrémité

TABLEAU I

Action des rayons X à différents stades du développement

Stade au moment de l'intervention	Stomo-céphales	Cyclo-céphales an- ou micro-phtalmes	Cyclo-céphales ano-phtalmes uni-latéraux	Arhinen-céphales	Ano-phtalmes, Micro-phtalmes	Ano-phtalmes, Micro-phtalmes uni-latéraux	Déviation du demi-bec supérieur	Normaux	Total
7— 8 somites		4							4
9—10 »		7							7
11—12 »		11							11
13—14 »		4							4
15—16 »	1	2							3
17—18 »		1					1		2
19- 20 »		2	1						3
21—22 »	1	2							3
23—26 »	1	1							2
29—34 »	1	1		1					3
64 heures de l'incubation		2		1					3
68 » » »		1							1
70 » » »		1		3		1			5
72 » » »	2	1		8				1	12
75 » » »	1					1			2
Total	7	40	1	13		2	1	1	65

céphalique de l'embryon). Irradiation type (fig. 3, b et c). Durée : 10 à 20 minutes.

Résultats : 1 Stomocéphale, 5 Cyclocéphales, 2 malformations asymétriques (1 Cyclocéphale anophtalme unilatéral, un cas de déviation du demi-bec supérieur).

c) 3e *série d'expériences* : 5 embryons ont été irradiés au stade de 22 à 34 somites (époque à laquelle la tête de l'embryon est couchée sur le côté gauche ; la distance entre le cœur et la tête, relativement grande, permet de placer l'écran à l'endroit désiré). Irradiation type (fig. 3, d). Durée de l'irradiation : 20 à 25 minutes.

Résultats : 2 Stomocéphales, 2 Cyclocéphales, 1 Arhinencéphale.

d) 4e *série d'expériences* : 23 embryons ont été irradiés à l'âge de 64 à 75 heures d'incubation (époque à laquelle apparaissent les ébauches des membres et de l'allantoïde ; les mouvements de l'embryon deviennent énergiques, la tête a tendance à s'enfoncer dans la sphère vitelline). Irradiation type (fig. 2, e) ; quelques fois, pour éviter la lésion du cœur, l'extrémité antérieure de la tête doit être protégée. Durée de l'irradiation : 20 à 30 minutes.

Résultats : 3 Stomocéphales, 5 Cyclocéphales, 12 Arhinencéphales, 2 cas de micro- ou anophtalmie unilatérale, 1 embryon normal.

3. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Des expériences que nous venons de décrire, il ressort que la production des monstres cyclocéphales, facile, quand on opère sur les embryons droits (fig. 4), le devient beaucoup moins au fur et à mesure que l'embryon avance en âge. La plupart de nos Cyclocéphales étaient atteints d'anophtalmie [1] ; quelques-uns étaient des microphtalmes. Parmi ces derniers, le globe oculaire rudimentaire était représenté uniquement par une petite tache pigmentaire, visible, sur le vif, à travers les téguments translucides de la tête. En tout cas, les paupières étaient presque toujours représentées par des rudiments plus ou moins grands. C'est en suivant ces rudiments que nous avons observé un rapport entre le moment de l'irradiation et la distance entre les rudiments oculaires. Plus l'intervention était pratiquée tardivement, moins les rudiments de la rétine ou des paupières étaient rapprochés de la ligne médiane. Les embryons irradiés au stade de

[1] Nous verrons dans la suite que, dans la majorité des cas, l'anophtalmie n'était qu'apparente (cf. p. 151).

Fig. 4. — *Cyclocéphale anophtalme B 7, âgé de 12 jours.*
Intervention pratiquée au stade de 7 somites.
Demi-bec supérieur absent. A la face antérieure, plate et tronquée, du crâne, on voit en *An* les rudiments des annexes des globes oculaires.
Gross. : 5 ×.

64 heures de l'incubation avaient déjà les rudiments oculaires normalement écartés l'un de l'autre, tout en présentant les autres caractères de la cyclocéphalie. Cette constatation nous montre que, chez les embryons ayant les vésicules optiques pédiculisées et situées latéralement, l'intervention analogue à celle qui produit la cyclocéphalie chez les embryons plus jeunes n'est plus capable de produire un rapprochement des globes oculaires et moins encore leur fusion.

Par conséquent, pour obtenir expérimentalement des Cyclocéphales anophtalmes ou microphtalmes qui correspondent à la définition d'Isidore Geoffroy Saint-Hilaire, le stade le plus favorable est celui auquel les vésicules optiques ne se sont pas encore pédiculisées et le stade limite de leur obtention est situé à la fin du deuxième jour d'incubation.

Il est à retenir qu'en même temps que la cyclocéphalie devient une rareté à mesure que l'on s'adresse à des embryons de plus en

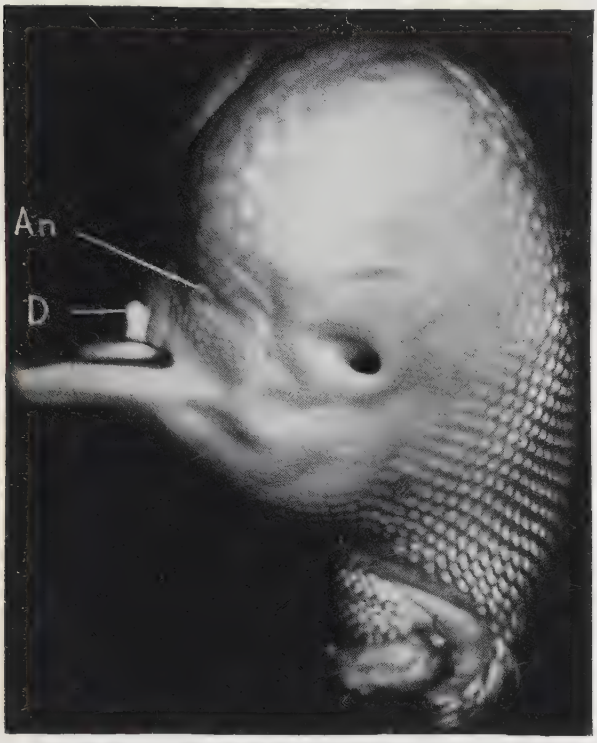

Fig. 5. — *Arhinencéphale anophtalme B 67, âgé de 10 jours.*
Intervention pratiquée au stade de 64 heures de l'incubation. Le demi-bec supérieur est développé en partie. En *D* on voit le « diamant ». *An* = appareil palpébral atrophié.

Gross. : 8 ×.

plus âgés, la proportion des Arhinencéphales augmente. Ces monstres ont des rudiments oculaires situés normalement ou presque ; la tendance au rapprochement diminue de la même façon que chez les Cyclocéphales opérés tardivement (fig. 5).

A côté de Cyclocéphales et d'Arhinencéphales, nous voyons apparaître 7 Stomocéphales qui sont caractérisés par la lésion du maxillaire inférieur. Leur obtention est due, dans tous ces cas, au déplacement de l'écran au cours de l'irradiation, mettant à découvert la partie antérieure de la région du mésencéphale. Dans ces conditions, l'irradiation atteint l'ébauche du premier arc branchial, ce qui explique la lésion de l'étage inférieur de la région faciale.

Les monstres stomocéphales de nos expériences diffèrent par un caractère des monstres décrits par Is. Geoffroy Saint-

Hilaire. La trompe qui caractérise ces derniers manque chez les premiers, car l'irradiation qui intéresse toute la région prosencéphalique détruit également la totalité de l'ébauche du bourgeon frontal (fig. 6). Pour obtenir la formation d'une trompe, il faudrait protéger au moins une partie de cette ébauche.

Nous remarquons également la formation de quelques anomalies plus légères et même la présence d'un embryon normal. Ces cas isolés sont difficiles à interpréter. Il s'agit probablement soit d'une sensibilité moindre à l'égard des rayons X, soit d'un léger déplacement temporaire de l'embryon au cours de l'irradiation et par conséquent incontrôlable à la fin de l'expérience.

Fig. 6. — *Stomocéphale B 28, âgé de 11 jours.*
Intervention étendue pratiquée au stade de 21 somites.
Le demi-bec supérieur (*B S*) et la mâchoire inférieure (*B. I*) atrophiés ; *L* = langue.

Gross. : 7 ×.

C. — Action de diverses doses de rayons X

Les conditions dans lesquelles est possible l'obtention expérimentale des Cyclocéphaliens ayant fait l'objet de nos premières recherches, nous avons ensuite cherché à savoir quelle action auraient les variations d'intensité de l'irradiation, toutes les autres conditions restant les mêmes.

1. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Dans la section précédente de ce chapitre, nous avons vu que la production de Cyclocéphaliens est le plus facile lorsqu'on s'adresse aux embryons jeunes, encore droits. C'est pourquoi, dans cette partie de notre travail, nous avons choisi, pour étudier l'action des rayons X suivant les doses, les embryons de 36 heures d'incubation environ.

126 œufs ont subi l'intervention qui consistait en une irradiation de l'extrémité céphalique contenant la vésicule cérébrale antérieure. Le schéma de cette intervention est représenté sur la figure 2. Les œufs ont été divisés en 4 lots, dont chacun a reçu une dose différente de rayons X. Le premier lot a été irradié pendant 10 minutes dans les conditions habituelles (110 KV, 4 mA.), le deuxième pendant 5 minutes, le troisième pendant 4 minutes et le dernier pendant 3 minutes. Sur 126 œufs traités dans de telles conditions, 28 sont morts, et leur état ne permettait pas de reconnaître le résultat de l'intervention. Les 98 embryons qui ont survécu au delà du 3^{e} jour figurent dans le Tableau qui suit (Tableau II).

2. — RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES

a) — *Série d'expériences n°* 1 : 36 œufs sont irradiés.

Moment de l'intervention : stades de 8 à 16 somites. Localisation : région de l'ébauche du prosencéphale. Durée de l'irradiation : 10 minutes.

Résultats : 1 Stomocéphale, 32 Cyclocéphales anophtalmes, ou microphtalmes, 2 Arhinencéphales anophtalmes, 1 embryon normal.

b) — *Série d'expériences n°* 2 : 24 œufs sont irradiés.

Moment de l'intervention : stades de 6 à 16 somites. Localisation de l'irradiation : région de l'ébauche du prosencéphale. Durée de l'irradiation : 5 minutes.

TABLEAU II
Action de diverses doses de rayons X

Durée de l'irradiation (en minutes)	Stomo-céphales	Cyclo-céphales an- et micro-phtalmes	Cyclo-céphales micro-phtalmes uni-latéraux	Arhinen-céphales	Ano-phtalmes, Micro-phtalmes	Ano-phtalmes, Micro-phtalmes, uni-latéraux	Atrophie du demi-bec supérieur	« Bec croisé »	Normaux	Total
10 minutes	1	32		2					1	36
5 minutes		4	1	8	1	2		2	3	24
4 minutes				8	1	9	1	1	2	22
3 minutes				2	3	6	1	1	3	16
Total	1	36	1	20	8	17	2	4	9	98

Résultats : 4 Cyclocéphales anophtalmes ou microphtalmes, 1 Cyclocéphale avec microphtalmie unilatérale, 8 Arhinencéphales, 3 cas d'anophtalmie, 1 cas de microphtalmie bilatérale, 2 cas de microphtalmie unilatérale, 2 cas de déviation du demi-bec supérieur (« bec croisé »), 3 embryons normaux.

c) — *Série d'expériences n°* 3 : 22 œufs sont irradiés.

Moment de l'irradiation : stades de 9 à 15 somites. Localisation de l'irradiation : région de l'ébauche du prosencéphale. Durée de l'irradiation : 4 minutes.

Résultats : 8 Arhinencéphales, 1 cas d'anophtalmie bilatérale, 4 cas d'anophtalmie unilatérale, 5 cas de microphtalmie unilatérale, 1 cas d'atrophie du demi-bec supérieur normalement constitué quant à sa forme, 1 cas de « bec croisé », 2 embryons normaux.

d) — *Série d'expériences n°* 4 : 16 œufs sont irradiés.

Moment de l'intervention : stades de 8 à 16 somites. Localisation de l'intervention : région de l'ébauche du prosencéphale. Durée de l'irradiation : 3 minutes.

Résultats : 2 Arhinencéphales, 3 cas d'anophtalmie, 5 cas d'anophtalmie unilatérale, 1 cas de microphtalmie unilatérale, 1 cas d'atrophie du demi-bec supérieur avec conservation de sa forme normale, 1 cas de déviation du demi-bec supérieur, 3 embryons normaux.

3. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Ces expériences confirment les faits établis par E. Wolff :

1° qu'une irradiation précise, localisée à la région du prosencéphale et suffisamment prolongée, a pour effet la production de la cyclocéphalie.

2° que la même intervention, mais d'une intensité moindre, provoque la formation de l'arhinencéphalie.

Dans le premier cas, réalisé par les expériences de la série n° 1 (10 minutes d'irradiation), les monstres présentent plus ou moins fidèlement les caractères des Cyclocéphales : l'atrophie du demi-bec supérieur, qui met à découvert la langue et le plancher de la cavité buccale, le rapprochement plus ou moins marqué des vésicules optiques [1]), la forme tronquée de la tête, due à l'atrophie du prosen-

[1]) Ce fait n'est pas toujours possible à constater à l'examen extérieur chez les Cyclocéphales anophtalmes, chez lesquels parfois même les rudiments des paupières font défaut (voir le troisième chapitre de ce travail).

céphale. Sur 36 embryons indiqués dans la première division du Tableau II, 32 ont fourni ce type de monstruosité.

Le second cas correspond aux expériences de la deuxième et de la troisième série (intervention de 5 et de 4 minutes). La proportion de Cyclocéphales baisse : l'irradiation de 5 minutes en produit 4 sur 24 œufs traités ; la dose de 4 minutes n'en produit aucun. Cette dose de 5 minutes, dans les conditions de l'expérience, constitue l'intensité limite au-dessous de laquelle l'obtention de Cyclocéphales n'est plus possible. Par contre, les Arhinencéphales se font nombreux : 8 sur 24 à la dose de 5 minutes, 8 sur 22 à la dose de 4 minutes. Ces monstres diffèrent de Cyclocéphales par le fait que le bourgeon frontal, détruit en partie seulement et non plus en totalité comme chez ces derniers, détermine la formation d'un demi-bec supérieur plus ou moins grand, intercalé entre les deux bourgeons maxillaires supérieurs (fig. 7). Dans son expression la plus simple, ce demi-bec

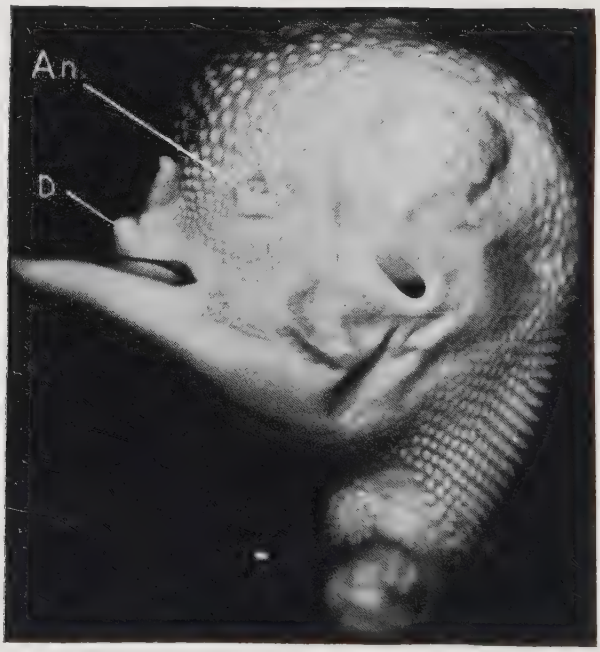

Fig. 7. — *Arhinencéphale anophtalme C* 21, *âgé de* 10 *jours.*

Intervention pratiquée au stade de 11 somites. Irradiation faible.

Le demi-bec supérieur atrophié, terminé par le diamant *D* ; *An.* = appareil palpébral atrophié.

Gross. : 7×.

supérieur n'est représenté que par une petite excroissance, terminée en pointe par le « diamant ». La figure 7 représente le résultat d'une expérience de cette série.

En même temps, des monstruosités moins importantes font leur apparition. Nous avons rencontré différents degrés de microphtalmie depuis les vestiges des globes oculaires à peine visibles à travers les téguments, jusqu'aux formes, dans lesquelles les lésions de cet organe étaient insignifiantes. De même, le demi-bec supérieur, à peine ébauché dans un cas, présentait, dans d'autres cas, une légère diminution de son volume normal avec conservation totale de sa forme habituelle.

Cette production de lésions légères devient encore plus manifeste lorsqu'on raccourcit encore la durée de l'irradiation. Avec une dose de 3 minutes, nous avons obtenu seulement 2 Arhinencéphales sur 16 œufs traités, à côté de 3 embryons normaux et 11 anomalies, toutes peu accusées, souvent asymétriques. Elles intéressent les globes oculaires ou le demi-bec supérieur. Nous pouvons les grouper de la façon suivante :

Anomalies symétriques	anophtalmie bilatérale
	microphtalmie bilatérale
	atrophie du demi-bec sup.
Anomalies asymétriques	anophtalmie unilatérale
	microphtalmie unilatérale
	déviation du demi-bec sup.

Parmi ces lésions, l'anophtalmie vraie est plutôt rare ; quoique extérieurement aucune voussure n'indique la présence du globe oculaire, on voit, à travers les téguments de la tête, de petites masses noires à éclat bleuté, qui représentent le feuillet pigmenté rudimentaire de la rétine. Mais, dans quelques cas, même ce rudiment du globe oculaire n'était pas visible extérieurement, c'est ce qui nous a permis de classer ces cas parmi les Anophtalmes. Les Microphtalmes présentent tantôt un rudiment très incomplet du globe oculaire. tantôt un globe de taille plus ou moins réduite, mais bien proportionnée, Les paupières, atteintes dans la même mesure que les globes oculaires, sont plus ou moins atrophiées.

Un demi-bec supérieur normal dépasse toujours un peu le maxillaire inférieur. Or, dans quelques cas nous avons constaté une légère lésion de ce demi-bec qui, tout en étant normalement conformé, était plus court que le demi-bec inférieur. Ces cas figurent dans le Tableau II sous le nom d'atrophie du demi-bec supérieur.

L'anophtalmie ou la microphtalmie unilatérale s'accompagnent toujours d'une déviation du demi-bec supérieur du côté où la lésion du globe oculaire est le plus prononcée. Mais dans quelques cas, nous avons observé la déviation du demi-bec supérieur qui croise la mandibule inférieure, sans que la lésion du globe oculaire puisse être constatée.

Nous avons vu qu'à la même dose de rayons X, tous les organes de la même région n'étaient pas atteints au même degré ; chaque organe présente une sensibilité différente à l'égard de rayons X. Nous pouvons par conséquent systématiser des organes suivant leur degré de sensibilité aux rayons X au stade où a eu lieu notre intervention. Voici leur énumération suivant le degré décroissant de sensibilité :

Ébauches oculaires,

Ébauches du prosencéphale,

Ébauches des bourgeons de la face.

De l'ensemble de ces expériences, il résulte que la cyclocéphalie et l'arhinencéphalie sont dues à la même lésion et par conséquent constituent deux degrés d'une même malformation. Dans les conditions de l'expérience où on opère au même stade et dans la même région, le seul facteur qui varie à l'origine de ces monstres est l'intensité de l'agent tératogène.

CHAPITRE III

TÉRATOGÉNIE DES CYCLOCÉPHALES ET DES ARHINENCÉPHALES

Nous allons exposer dans cette partie de notre travail les faits relatifs à l'évolution des Cyclocéphales anophtalmes, obtenus expérimentalement, et que nous avons étudiés en particulier. Nous finirons cette partie par un exposé de nos recherches sur les Arhinencéphales.

Avant de commencer cette étude, nous rappellerons succinctement la marche de l'évolution normale des différentes parties de la tête de l'embryon de Poulet.

Au cours du deuxième jour de l'incubation, l'évolution de l'extrémité céphalique du tube nerveux aboutit à la formation de trois renflements, rangés l'un derrière l'autre qui correspondent aux trois vésicules cérébrales. La première de ces vésicules, le prosencéphale, en émet deux autres : les vésicules optiques qui se dirigent latéralement de chaque côté du prosencéphale. Le jour suivant, deux autres bourgeons creux, les futurs hémisphères, se développent à partir du prosencéphale. De ce fait, le prosencéphale a été divisé en deux parties, dont l'une est désignée par le nom de diencéphale et dont l'autre constitue le télencéphale. Dans les jours qui suivent, le télencéphale grandit de plus en plus, et peu à peu l'épaisseur de sa paroi augmente et tend à combler la lumière qu'elle contient. De même, les parois latérales du diencéphale s'épaississent pour se différencier en couches optiques. La grande cavité qui existait entre ses deux parois latérales se réduit à une fente qui est le troisième ventricule. Le plancher du diencéphale se déprime en un entonnoir dont l'extrémité inférieure donne naissance à la post-hypophyse.

Tandis que le tube nerveux subit ces transformations, l'ectoderme, dans sa partie située sous le diencéphale, pousse, au deuxième jour de l'incubation, un diverticule qui est la poche de R a t h k e, première ébauche de la préhypophyse.

Vers la fin du troisième jour de l'incubation, on voit apparaître des bourgeons qui donneront naissance à la partie supérieure de la face : un bourgeon médian, le bourgeon frontal et deux latéraux, les bourgeons maxillaires supérieurs. A partir du quatrième jour de l'incubation, ces trois bourgeons se soudent pour donner naissance au demi-bec supérieur, dont les parties latérales proviennent des bourgeons maxillaires supérieurs et la partie médiane du bourgeon frontal.

Ce rappel de l'embryogénie normale nous facilitera l'exposé des processus anormaux qui se déroulent chez les Cyclocéphales. L'évolution de ces monstres a été étudiée in vivo et in vitro chez les jeunes embryons que nous avons fixés à des époques différentes de leur évolution et étudiés extérieurement et en coupes.

A. — Étude de la Cyclocéphalie

Dans les paragraphes qui vont suivre, nous donnerons l'étude anatomique, puis histologique de la cyclocéphalie au cours de son évolution. Pour faciliter notre tâche, nous avons choisi un type de description, celui du Cyclocéphale anophtalme. Nous exposerons à la fin de ce chapitre les cas, trouvés au cours de nos expériences, qui s'éloignent de ce type choisi.

1. — MORPHOLOGIE DES CYCLOCÉPHALES ANOPHTALMES

Dans les quelques heures qui suivent l'intervention (deuxième jour de l'incubation), aucune modification n'est constatable. Ce n'est que le lendemain que l'on remarque, à l'endroit de l'irradiation, une coloration laiteuse, plus ou moins circonscrite. Les contours des organes atteints sont plus nets que dans les autres territoires de l'embryon. La région irradiée n'atteint pas les dimensions qu'elle devait avoir au stade où l'observation a été pratiquée. Vers la fin du troisième jour de l'incubation, la disproportion entre le volume du prosencéphale et celui du reste du cerveau est telle que la tête semble se terminer là où finit le mésencéphale. En même temps, on observe l'apparition de bourgeons maxillaires supérieurs, normalement constitués. Au quatrième jour de l'incubation, le caractère qui frappe d'abord est la forme tronquée de la tête (fig. 8) ; le renflement qui correspond, chez un individu normal du même stade,

au prosencéphale et aux vésicules optiques n'existe pas chez les Cyclocéphales. Les bourgeons maxillaires inférieurs qui ont grandi depuis la veille sont très rapprochés de la ligne médiane et aucun obstacle ne les sépare. En effet, le bourgeon frontal qui devait normalement descendre à leur niveau n'existe pas ; l'ectoderme céphalique épouse la forme du mésencéphale et se continue avec le bord supérieur des bourgeons maxillaires supérieurs. A ce niveau, on observe un sillon ou une fente elliptique allongée transversalement. Cette dépression correspond à la région des orbites qui ne renferment pas de globes oculaires. Au cours de la même journée, les bourgeons maxillaires supérieurs se soudent entre eux. Au niveau de la soudure, la prolifération cellulaire dans le sens de la longueur du bourgeon aboutit à la formation d'une excroissance comme si les bourgeons s'étaient télescopés. Cette excroissance disparaît peu à peu par prolifération des autres parties des bourgeons maxillaires. Dans les jours

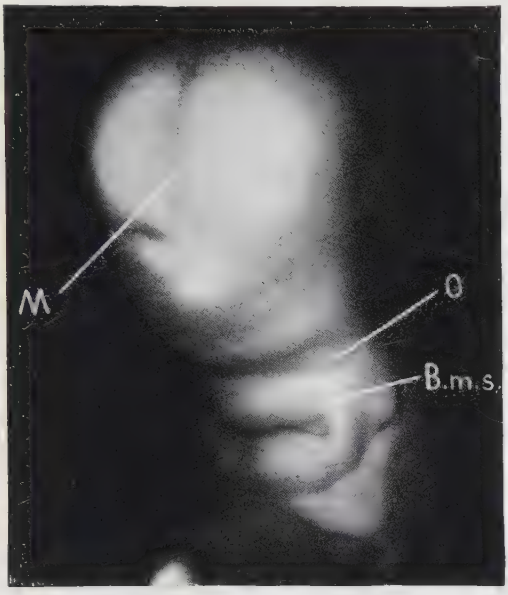

Fig. 8. — *Cyclocéphale anophtalme D 31, âgé de 4 jours et demi.* Intervention pratiquée au stade de 11 somites.
B. m. s. = Bourgeons maxillaires supérieurs, fusionnés au-dessus de la cavité buccale. *O* = orbite unique. *M* = voussure mésencéphalique.
Gross. : 14×.

suivants, les tissus se différencient, mais le dispositif général ne subit pas de modifications (fig. 9). Au niveau du sillon marquant l'emplacement des orbites, les paupières deviennent visibles. En général, la paupière inférieure est plus développée que la paupière supérieure qui manque souvent ou existe sous forme d'un minuscule tubercule. Ce fait est en relation avec l'origine de la paupière supérieure dans le bourgeon frontal et celle de la paupière inférieure dans les bourgeons maxillaires supérieurs.

Pendant que se réalise cette évolution anormale au niveau de l'étage supérieur de la tête, l'étage inférieur évolue normalement. L'arc mandibulaire a donné naissance à un demi-bec inférieur ne présentant rien de particulier à noter. La langue s'est constituée normalement (fig. 4). Dans certains cas cependant, le demi-bec inférieur peut être légèrement relevé (fig. 9).

Fig. 9. — *Cyclocéphale anophtalme D* 13, *âgé de* 8 *jours.*
Intervention pratiquée au stade de 10 somites.
La tête a une forme tronquée. *B. m. s.* = bourgeons maxillaires supérieurs ; *O* = fente palpébrale unique.

Gross. : 11 × .

Si nous regardons un embryon à la fin de l'incubation, nous trouverons une conformation qui résulte des modifications décrites :

Atrophie du bourgeon frontal ;

Soudure entre les bourgeons maxillaires supérieurs qui séparent la cavité orbitaire de la cavité buccale ;

Forme tronquée de la tête qui traduit l'atrophie du prosencéphale ;

Absence des yeux avec rapprochement de leurs annexes rudimentaires.

2. — HISTOLOGIE DES CYCLOCÉPHALES ANOPHTALMES

Après avoir examiné extérieurement les Cyclocéphales que nous venons de décrire, nous les avons débités en coupes sériées et exa-

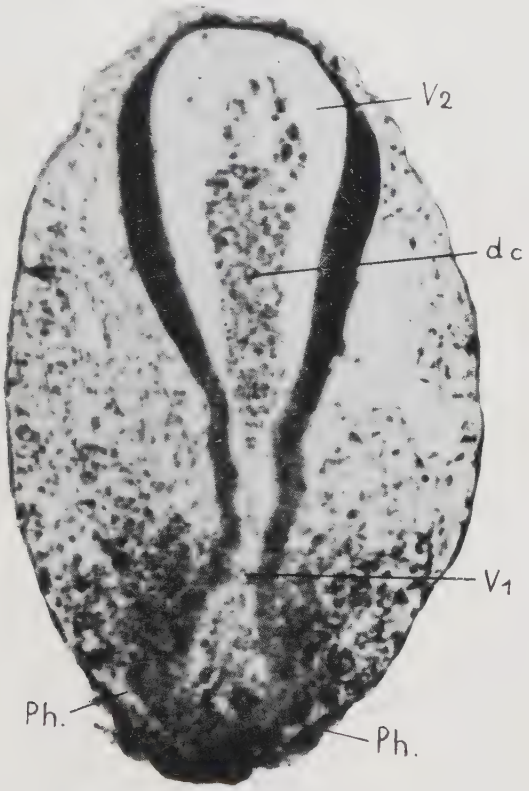

Fig. 10. — *Cyclocéphale anophtalme a* 596 (Collection E. Wolff), *âgé de 2 jours. Env. 20 heures après l'irradiation.*

Coupe transversale de la région céphalique.

Le prosencéphale V_1 en partie détruit est entouré d'une infiltration mésenchymateuse. Des débris cellulaires (*d c*) remplissent une partie de la lumière du mésencéphale V_2. L'extrémité céphalique du pharynx *Ph.* est aussi en partie détruite.

Gross. : 116×.

minés microscopiquement. Les examens histologiques, faits au cours des quarante-huit heures qui suivent l'intervention, nous renseignent sur la façon dont l'organisme embryonnaire répond à l'action des rayons X. Quinze à vingt heures après l'irradiation, on trouve le segment atteint du tube nerveux noyé dans un amas de cellules à caractère mésenchymateux (fig. 10). Ce phénomène explique l'opaci-

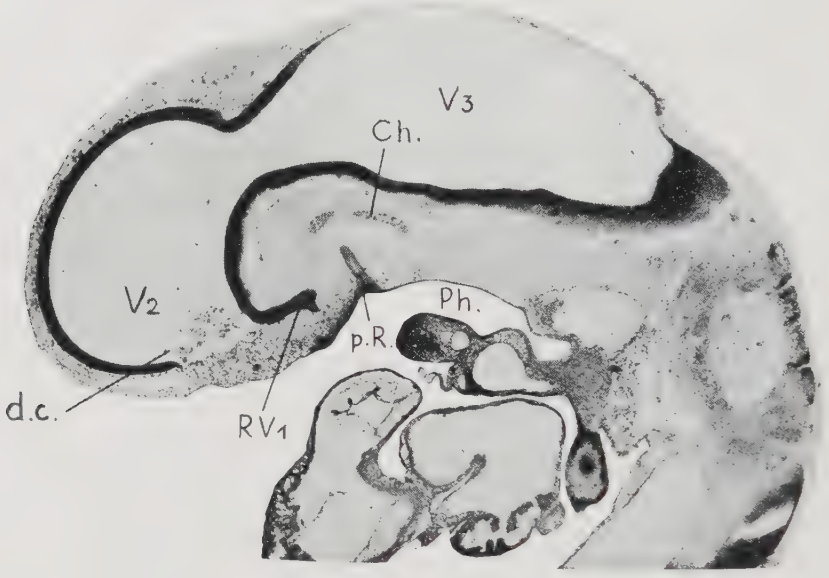

Fig. 11. — *Cyclocéphale anophtalme D 33, âgé de 3 jours.*
Coupe sagittale.

Le mésencéphale V_2 est largement ouvert par la résorption du prosencéphale dont on voit le vestige en RV_1. Dans l'orifice, on distingue une infiltration mésenchymateuse plus discrète que sur la figure précédente. *d. c.* = débris cellulaires ; V_3 = métencéphale ; *Ch.* = chorde dorsale ; *p. R.* = poche de Rathke ; *Ph.* = pharynx.

Gross. : 33 × .

fication et la couleur nacrée du territoire irradié, visibles in vivo. La paroi du prosencéphale s'amincit et se dissocie dans la zone de l'infiltration ; dans la lumière du tube nerveux, on retrouve de nombreux débris cellulaires. Peu à peu cette infiltration disparaît. Au bout de quarante heures, on voit, de place en place, quelques cellules à noyaux pycnotiques ou présentant des mitoses anormales ;

les débris cellulaires remplissent encore une partie de la lumière du mésencéphale. La paroi du mésencéphale se prolonge par quelques vestiges du prosencéphale qui ont échappé à la destruction. Le tube nerveux est ouvert à son extrémité antérieure (fig. 11). Cette ouver-

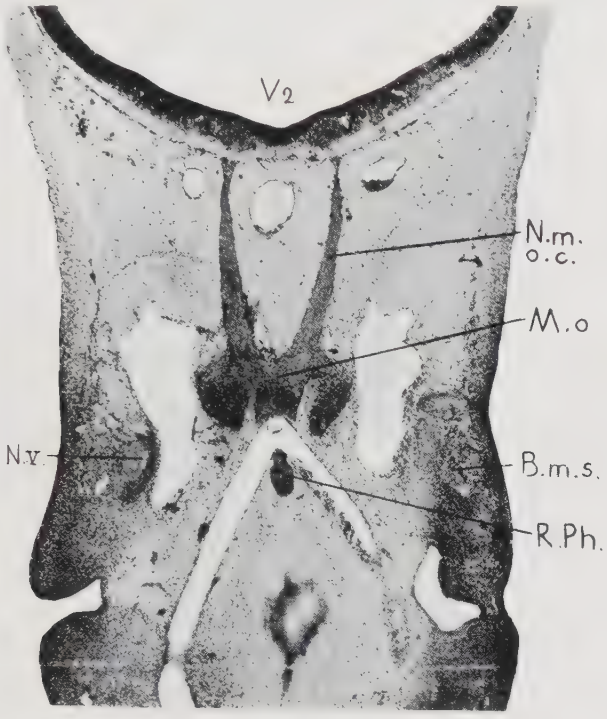

Fig. 12. — *Cyclocéphale anophtalme D 29, âgé de 4 jours et demi.*
Coupe frontale dans la région moyenne de la tête.
Les deux nerfs moteurs oculaires communs (*N. m. o. c.*) se détachent du plancher du mésencéphale V_2 pour aboutir à la musculature oculaire (*M. o.*) impaire et médiane. *NV* = trijumeau. *B. m. s.* = Bourgeon maxillaire supérieur. *R. Ph.* = Rhinopharynx.

Gross. : 33 / .

ture, due à la disparition du tissu nerveux, est comblée par des cellules mésenchymateuses et par des débris d'éléments nerveux.

Dans la suite, l'étendue de cette ouverture diminue et le tube nerveux se referme. Nous avons observé cette fermeture à partir du stade de quatre jours et demi de l'incubation (trois jours après

l'intervention) ; le jour suivant, il est difficile de reconnaître l'endroit de la soudure (fig. 13), et rien n'indique dans les tissus le bouleversement profond que l'organisme a subi [1]).

Le pharynx subit un sort semblable. Il est envahi, dans sa partie supérieure, sur une étendue plus ou moins grande, par une infiltration mésenchymateuse ; toutefois, ces lésions sont plus discrètes que celles qui ont affecté le tube nerveux. La poche de Rathke subit la même évolution et disparaît de haut en bas. La placode cristallinienne s'invagine pour former un minuscule cristallin qui sera résorbé si un reliquat du globe oculaire n'a pas persisté dans son voisinage. Le diencéphale est présent mais lésé (fig. 13). Il représente un plancher rudimentaire ; il porte une encoche plus ou moins profonde qui constitue l'infundibulum. En avant de lui, on trouve quelquefois une autre encoche, le récessus optique qui émet latéralement deux cordons de fibres nerveuses. Ce sont les deux nerfs optiques qui s'effilochent et se perdent après un court trajet. La lame terminale proprement dite manque ; à sa place, on trouve les rudiments du prosencéphale représentés par une minuscule vésicule qui prolonge la cavité du mésencéphale. Il s'agit des vestiges des ventricules latéraux. Tous ces rudiments du prosencéphale sont réduits à un volume très petit par rapport au mésencéphale dont les fibres nerveuses, qui devaient normalement s'engager dans les parois de la première vésicule cérébrale, s'échappent de la base de ce cerveau et se perdent en dessinant parfois des figures en tourbillon. L'épiphyse fait défaut. Toutes les autres parties du cerveau sont normales.

Ce degré d'évolution qui correspond au stade de cinq jours de l'incubation ne subit pas de modifications notables jusqu'au stade de treize jours où nous avons arrêté nos observations.

Comme nous l'avons vu, ni la vésicule optique, ni le cristallin n'existent. Tout au plus quelques reliquats sous forme de petits kystes à épithélium épendymaire ou pigmenté se rencontrent sur le trajet qu'aurait suivi le nerf optique dans les conditions normales. Mais malgré l'absence de l'appareil oculaire, les annexes de l'œil se développent. Au stade de quatre jours, les premières ébauches de la musculature du globe oculaire apparaissent. Elles occupent la ligne médiane ou en sont très rapprochées. Dans ce second cas, on voit des fibres musculaires qui unissent entre elles les ébauches

[1]) Il est à noter que, chez les embryons chez lesquels l'intervention a été pratiquée tardivement (après soixante-dix heures d'incubation), cette soudure reste défectueuse.

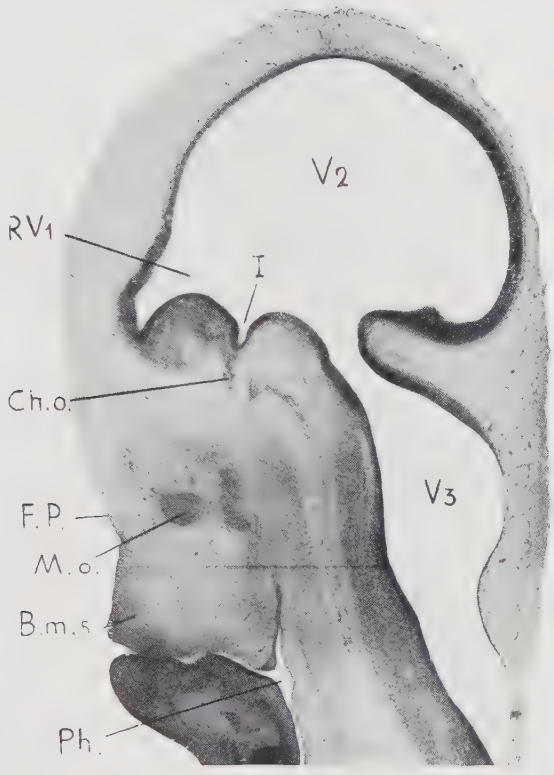

Fig. 13. — *Cycloćéphale anophtalme D 24, âgé de 6 jours et demi.*
Coupe sagittale paramédiane de la tête.

La fermeture de l'orifice créé par la destruction du prosencéphale dont on voit le rudiment (RV_1) est complète. Sur le plancher du diencéphale, on voit un infundibulum (*I*) très court. Au-dessous, on distingue la coupe d'un rudiment du nerf optique *Ch. o.* La coupe intéresse la fente palpébrale (*F. P.*) encore très peu profonde et la musculature oculaire (*M. o.*). — *B. m. s.* = bourgeon maxillaire sup. ; *Ph.* = pharynx ; V_2 = mésencéphale ; V_3 = métencéphale.

Gross. : 17,5 ×.

des deux côtés. Cette fusion s'accompagne d'un entrecroisement des fibres des deux nerfs moteurs oculaires communs (fig. 12). Au bout de quelques jours, quand la différenciation du tissu musculaire est plus avancée et quand les ébauches cartilagineuses du squelette apparaissent, on retrouve, dans la cavité orbitaire unique, des faisceaux musculaires dirigés transversalement et la traversant de part en part (fig. 13) unissant les deux ébauches squelettiques latérales [1]).

La région palpébrale examinée sur coupe se présente d'abord sous forme d'un sillon très peu accusé. Peu à peu, il s'approfondit grâce à la croissance de la paupière inférieure et se transforme en une fente palpébrale, tapissée par l'épithélium conjonctival. Un phénomène, analogue à la fusion entre les muscles des yeux, se produit au niveau de la soudure entre les bourgeons maxillaires supérieurs. La partie terminale de chaque branche maxillaire supérieure du trijumeau s'étale en éventail pour rencontrer sur la ligne médiane une formation identique produite par le nerf du côté opposé.

Dans les trois premiers jours qui suivent l'irradiation, on voit partir du fond de la cavité bucco-pharyngienne la poche de R a t h k e. Elle ne remonte pas au delà de la limite supérieure du bourgeon maxillaire supérieur, et ne vient jamais au contact de l'infundibulum. Dans les jours suivants, ce canal étroit s'efface sans laisser de trace. Chez les Cyclocéphales anophtalmes nous n'avons jamais vu d'hypophyse.

Nous avons résumé, à la fin de l'étude morphologique des Cyclocéphaliens les caractères constatables à l'examen direct d'un embryon cyclocéphale anophtalme. Nous pouvons à présent y ajouter certains caractères décelables par l'examen des coupes. Ce sont les suivants :

Absence plus ou moins complète du prosencéphale avec persistance d'un rudiment du plancher du diencéphale ;

Présence d'une seule cavité orbitaire plus ou moins rudimentaire ;

Absence plus ou moins complète des nerfs optiques ;

Fusion ou communication entre les muscles du globe oculaire ;

Absence de l'hypophyse ;

Absence de l'épiphyse.

---

[1]) Nous évitons à dessein d'homologuer les différents os. Au treizième jour de l'incubation, quand l'observation a été faite, leur individualité est douteuse, et la comparaison du crâne tératologique avec le normal est difficile à interpréter.

3. — AUTRES TYPES DE CYCLOCÉPHALES

L'examen histologique de la plupart de nos Cyclocéphales qui, extérieurement, semblaient être anophtalmes, nous a révélé qu'en réalité, il s'agissait de microphtalmes, mais à un tel degré que le volume de l'œil rudimentaire était insuffisant pour soulever les téguments et indiquer de cette façon sa présence à l'examen extérieur de l'embryon. Nous pouvons donc dire que la vraie anophtalmie, celle que nous venons de décrire, est une rareté. Dans le cas de microphtalmie « dissimulée », nous constatons, à la place de l'appareil oculaire, la présence d'un tube allongé et souvent sinueux qui s'attache à la face antérieure de l'infundibulum. Il est constitué par une rangée de cellules cubiques, bourrées de pigment rétinien. Ce tube se termine à son extrémité distale par un renflement constitué par des cellules semblables, mais ne contenant pas de pigment. Nous trouvons, entre ce vestige oculaire et la fente palpébrale, un cristallin typique, mais petit et isolé en plein tissu conjonctif. Dans certains cas, ce cristallin fait défaut. A un degré de moindre lésion, le renflement terminal est plus important, plus ou moins globuleux, festonné d'une façon très compliquée. Ses cellules contiennent du pigment ou n'en contiennent pas. Dans quelques cas, ce rudiment de « globe » oculaire n'a pas de communication avec le cerveau ; le nerf optique n'existe pas. On trouve par contre, de place en place, quelques îlots de cellules pigmentées, groupées autour d'une cavité punctiforme. Bien que ce vestige de globe oculaire ne soit pas assez volumineux pour faire bomber la région orbitaire, il est cependant visible sur le vif à travers les téguments grâce à son pigment fortement noir.

Nous avons vu, dans quelques cas, des yeux normalement constitués, mais très petits. On peut donc distinguer les catégories suivantes graduées dans l'ordre décroissant des lésions :

Cyclocéphales avec anophtalmie vraie ;

Cyclocéphales avec anophtalmie apparente ;

Cyclocéphales avec microphtalmie.

Il y faut ajouter des Cyclocéphales à deux yeux normalement constitués. Pour les obtenir expérimentalement, il est indispensable de protéger les ébauches des vésicules optiques par des écrans, la région irradiée restant la même que dans nos expériences. Nous n'avons pas cherché à obtenir cette variété de Cyclopes expérimentaux, elle a été réalisée et décrite par M. E. Wolff. Dans ces expériences, les écrans protègent non seulement les ébauches oculaires

mais encore le diencéphale. Le télencéphale est seul détruit, et les Cyclocéphales obtenus possèdent une hypophyse qui paraît normalement développée. La persistance du diencéphale peut cependant coïncider avec l'absence de l'hypophyse. Celle-ci peut en effet manquer lorsque le diencéphale est présent mais lésé (fig. 13). Nous n'avons jamais constaté la présence d'un des lobes de l'hypophyse à l'exclusivité de l'autre, ce qui laisse penser que la sensibilité aux rayons X de leurs ébauches est à peu près la même.

Un autre fait mérite de retenir l'attention. En décrivant les conditions expérimentales réalisées pour l'intervention sur les embryons âgés de soixante heures environ, nous avons mentionné la nécessité de protéger la partie marginale de la tête qui touche le cœur (p. 127). Or, dans deux de ces cas que nous avons examinés au microscope, nous avons constaté au-dessus de la région orbitaire une cavité irrégulière, tapissée d'épithélium cylindrique simple, qui était séparée de l'extérieur par un bouchon épithélial. Autour de cette cavité, nous avons trouvé quelques noyaux cartilagineux. Il s'agissait là d'une trompe qui cependant était trop courte pour être visible à l'extérieur où rien n'indiquait sa présence. Ces cas nous rapprochent du genre Rhinocéphale (voir la classification des Cyclocéphaliens, p. 119) qui fait la transition entre les Cyclocéphales et les Arhinencéphales.

B. — Étude de l'Arhinencéphalie

Après avoir décrit la cyclocéphalie, nous pourrons en peu de mots décrire l'arhinencéphalie qui ne s'en distingue que par quelques points. En général, ce sont les mêmes lésions que dans la cyclocéphalie, mais à un moindre degré.

Le bourgeon frontal ne disparaît pas en totalité, mais, sous un volume réduit, il s'engage entre les deux bourgeons maxillaires supérieurs et détermine avec eux la formation d'un demi-bec supérieur plus ou moins atrophié. Dans les cas où la lésion a été particulièrement faible, on peut trouver, à l'extrémité inférieure du bourgeon frontal, deux fossettes olfactives, qui cependant ne se transforment pas en cavités nasales, mais constituent uniquement des narines borgnes.

La croissance du bourgeon frontal détermine la séparation des deux orbites, qui quoique restant près de la ligne médiane ne communiquent pas comme dans la cyclocéphalie. De même, les globes oculaires et leurs annexes restent séparés, chacun dans son orbite.

Le contour de la tête n'est plus aussi tronqué que celui du Cyclocéphale. Il dessine, au niveau du front, une légère voussure qui permet de deviner le développement plus ou moins marqué du prosencéphale. En effet, l'examen microscopique pratiqué au stade de 10 jours d'incubation révèle sa présence. Les hémisphères cérébraux assez petits ont une paroi dont l'épaisseur est inférieure à celle que possèdent les hémisphères normaux du même âge. Les deux ventricules latéraux sont très rapprochés de la ligne médiane et confluent presque à ce niveau. Le diencéphale possède lui aussi un volume réduit, mais il est plus développé que chez un Cyclocéphale. La paroi supérieure donne naissance à une épiphyse rudimentaire. Les parois latérales, très rapprochées de la ligne médiane, forment deux masses ovoïdes, les couches optiques. Le plancher se prolonge par un infundibulum normalement constitué, quoique petit. La paroi antérieure de l'infundibulum contient un chiasma très rudimentaire qui se continue latéralement par deux tubes tapissés d'une couche de cellules cylindriques. Ce sont les nerfs optiques qui se terminent par un renflement festonné, fortement pigmenté. Quelques fois le nerf optique manque, mais un globe oculaire rudimentaire, plus ou moins grand existe toujours. Nous n'avons jamais vu d'Arhinencéphale anophtalme au sens strict du mot.

De même que du côté du cerveau, les lésions sont moins graves que chez le Cyclocéphale, aussi bien du côté de la poche de R a t h k e, la destruction est moins complète. Nous avons retrouvé une hypophyse qui cependant présente une particularité : la transformation glandulaire de la poche de R a t h k e ne se fait pas uniquement au contact de l'infundibulum, dans la selle turcique. On trouve de petits paquets glanduliformes le long du canal cranio-pharyngien, en plein os sphénoïde et même au-dessous de lui.

En résumé, nous pouvons distinguer chez l'Arhinencéphale les caractères suivants :

Formation d'un demi-bec supérieur rudimentaire ;

Présence de deux orbites rapprochées de la ligne médiane ;

Présence d'un prosencéphale rudimentaire, qui détermine la voussure frontale de la tête ;

Rapprochement ou fusion de deux hémisphères cérébraux ;

Présence de l'appareil oculaire plus ou moins atrophié ;

Présence de l'hypophyse.

Dans le Tableau (Tableau III) qui suit nous résumons les caractères des Cyclocéphales et des Arhinencéphales à titre de comparaison entre les deux monstruosités.

TABLEAU III

Tableau comparatif de la Cyclocéphalie et de l'Arhinencéphalie expérimentales

	CYCLOCÉPHALE	ARHINENCÉPHALE
Forme de la tête	tronquée	voussure frontale
Demi-bec supérieur ...	nul	atrophié
Orbites	une seule orbite médiane	deux orbites
Globes oculaires	nuls ou rudimentaires	rudimentaires
Annexes des yeux	fusionnées	séparées
Diencéphale.....	rudimentaire	normalement constitué, mais petit
Hémisphères cérébraux.	absence plus ou moins complète	rudimentaires et plus ou moins confluents
Épiphyse	néant	rudimentaire
Hypophyse	néant	présente

CHAPITRE IV

DISCUSSION SUR LA GENÈSE DES MONSTRES CYCLOCÉPHALIENS

Nous avons décrit dans les chapitres qui précèdent les résultats de nos interventions et l'étude des pièces expérimentales. Nous pouvons à présent récapituler les faits et tâcher d'en tirer les conclusions.

1° — Nous avons vu qu'une forte irradiation, portant sur la région de l'extrémité céphalique de l'embryon de Poulet, qui contient le prosencéphale, donne à coup sûr la formation de la cyclocéphalie. Le monstre obtenu de cette façon aura des globes oculaires et leurs annexes d'autant moins rapprochés que l'intervention a été pratiquée plus tardivement. Enfin, l'intervention, pratiquée au moment où les vésicules télencéphaliques sont déjà nettement distinctes du diencéphale, n'aboutit plus à la formation de la cyclocéphalie, mais aura pour effet la détermination d'un Arhinencéphale dont les globes oculaires seront éloignés l'un de l'autre.

2° — D'autre part, l'irradiation localisée exactement de la même façon que dans le but d'obtenir la cyclocéphalie, mais dont l'intensité est faible, a comme suite la formation de l'arhinencéphalie.

3° — Il ressort de nos expériences que la Rhinocéphalie ne peut être produite expérimentalement que lorsque le bourgeon frontal n'est pas atteint en totalité par les rayons X. Cette malformation n'est réalisable sur l'embryon de Poulet par la méthode d'Ancel et Wolff que quand l'embryon est couché sur le côté.

4° — Nous avons obtenu accidentellement, au cours de nos expériences, quelques monstres stomocéphales dépourvus de trompe. Leur obtention méthodique, dans nos conditions habituelles d'expérimentation, exige l'extension de la zone d'irradiation à la partie antérieure de la région mésencéphalique. Cette irradiation atteint le premier arc branchial, et la lésion qui en résulte est la cause de

l'atrophie du maxillaire inférieur. La stomocéphalie nous rapproche de la famille des monstres, appelés par Is. Geoffroy Saint-Hilaire Otocéphaliens, avec lesquels ils ont comme caractère commun cette lésion de l'appareil branchial.

Tous les monstres que nous venons de passer en revue se caractérisent par deux sortes de lésions : celles qui portent sur le tube nerveux et celles qui portent sur le bourgeon frontal. Les premières de ces lésions frappent la vésicule prosencéphalique à un degré plus ou moins fort. Les secondes causent soit la disparition complète du bourgeon frontal (cyclocéphalie), soit son atrophie (Rhinocéphale, Arhinencéphale). Les deux sortes de lésions existent toujours en concomitance. Mais la nature de nos expériences, dans lesquelles nous sommes forcé d'agir à la fois sur le système nerveux et sur les autres tissus embryonnaires qui l'entourent, ne permet pas de conclure quelles sont les relations réciproques entre les deux lésions, si l'une influence l'autre.

Le premier phénomène de la genèse des monstres expérimentaux est un arrêt de développement qui porte sur le prosencéphale et sur le bourgeon frontal. Le facteur tératogène — les rayons X — pouvant être dosé au gré de l'expérimentateur, l'on peut obtenir tous les degrés de lésions : léger retard de développement, arrêt de la croissance et de la différenciation et enfin une véritable régression des ébauches avec leur résorption plus ou moins complète. La conséquence de cette lésion localisée est le fait que les parties, qui sont normalement séparées par les organes du territoire lésé et repoussées latéralement par leur croissance, demeurent chez nos monstres expérimentaux à proximité de la ligne médiane. C'est ce qu'on appelle improprement le « rapprochement » entre les globes oculaires, le « rapprochement » entre les bourgeons maxillaires supérieurs. En réalité, il y a là une illusion créée par l'absence de développement des parties normalement situées entre eux.

Il est tout naturel que les deux ébauches qui demeurent à proximité l'une de l'autre entrent en coalescence et puissent former un seul organe médian. Cette fusion constitue le troisième phénomène de la genèse des monstres cyclocéphaliens.

La question se pose maintenant à savoir si nous sommes en droit d'assimiler les monstres produits expérimentalement à ceux qui existent dans la nature sans l'intervention du tératologiste.

Nombreux sont les auteurs qui contestent ce droit. Citons en premier lieu Dareste qui réalisa les expériences sur les œufs de Poule, en modifiant légèrement les conditions normales de l'incubation (1855—1891). Mais le même auteur condamnait toute

tentative d'intervention directe portant sur l'embryon. « Les faits obtenus par des procédés chirurgicaux (scalpel, thermocautère) sont de l'ordre pathologique, et non de l'ordre tératologique » disait-il. Dareste avait peut-être raison dans ce sens qu'à l'époque où il formulait ces griefs contre l'intervention directe, celle-ci ne permettait pas de limiter les lésions à un territoire embryonnaire strictement déterminé ; il était dès lors impossible de reproduire sur plusieurs embryons une lésion identique.

Schwalbe et Josephy, au sujet de la genèse des Cyclocéphaliens, concluent : « La cyclopie peut naître par l'action des influences externes sur l'œuf ; on ne sait de quelle nature sont ces influences. Il est toutefois à peine permis de faire ici la comparaison entre les conditions réalisées dans l'expérience et les conditions naturelles ».

Pour savoir si les monstres expérimentaux que nous avons réalisés sont les mêmes que les monstres naturels, il est sans intérêt de savoir quel agent les a produit ; il suffit de savoir s'ils ont la même constitution.

Il suffit de reprendre le Tableau comparatif du chapitre précédent (p. 154) et de le confronter avec les caractères que Is. Geoffroy Saint-Hilaire attribue aux monstres cyclocéphaliens de l'Homme et des Mammifères. La concordance est parfaite ; même lésion du prosencéphale, du bougeon frontal et de l'appareil oculaire ; même fusion entre les bourgeons maxillaires supérieurs, les autres parties de l'embryon étant normalement constituées. Nous sommes donc autorisé à conclure que :

1° — On peut reproduire à l'aide de rayons X des malformations identiques à celles qui existent dans la nature ;

2° — La cyclocéphalie, obtenue expérimentalement dans la classe des Oiseaux, a les mêmes caractères que celle décrite par Is. Geoffroy Saint-Hilaire chez l'Homme et chez les Mammifères, et qu'il s'agit bien, par conséquence, de la même monstruosité.

Dès lors, la tératogénèse de la cyclocéphalie chez nos monstres expérimentaux apparaît comme étant la même que celle des Cyclocéphaliens naturels chez les Oiseaux, chez l'Homme et les Mammifères.

Plusieurs théories tératogénétiques ont été proposées au sujet de la cyclocéphalie.

Huschke explique la cyclocéphalie par l'arrêt de développement du globe oculaire qui, d'après cet auteur, serait primitivement simple, et la dualité normale ne serait que secondaire. Au contraire,

Meckel, puis Is. Geoffroy Saint-Hilaire voient dans l'existence d'un œil médian la preuve de la fusion entre les parties similaires, normalement séparées. Par conséquent, pour Is. Geoffroy Saint-Hilaire, les fusions « loin d'être le résultat d'arrêts de formation, doivent plutôt être considérées comme dues à un excès de développement » (t. I, p. 538). L'auteur du « Traité de Tératologie » caractérise la genèse de monstres cyclocéphaliens dans des termes précis : « Ainsi, atrophie de la région moyenne, rapprochement ou même fusion des parties latérales : tel est le double caractère que nous allons voir empreint, mais à des degrés inégaux, sur toutes les parties de la tête, depuis le crâne et l'encéphale jusqu'aux mâchoires et à la bouche » (t. II, p. 404). Mais cette déduction logique provenant de l'observation des monstres évolués ne resta pas définitive. Dareste, qui avait observé des jeunes monstres de Poulet, obtenus en modifiant les conditions de l'incubation normale, a découvert parmi eux quelques embryons malformés qu'il considérait comme Cyclocéphaliens. Il est difficile de se faire une opinion exacte sur ces constatations : les embryons de Dareste périssent précocement, avant que l'on puisse confirmer qu'ils sont des véritables Cyclocéphaliens. Dareste conclut de ses observations que la cyclocéphalie résulte d'un arrêt de développement de la vésicule cérébrale antérieure, arrêt qui permet aux ébauches oculaires de se fusionner. Cette fusion s'effectue par la fermeture précoce de la gouttière nerveuse qui met au contact l'une de l'autre les deux ébauches oculaires. « La formation de la cyclopie se lie donc, d'une manière nécessaire, à la formation de la vésicule encéphalique antérieure. »

Tel n'est pas l'avis de Rabaud (1901-1902). D'après lui, « le système nerveux, loin de se constituer en vésicule close, tend au contraire à accentuer sa disposition plane ». L'arrêt de développement et l'union des parties similaires n'interviendrait nullement dans la genèse de la cyclocéphalie. Le processus initial serait « une formation diffuse substituée au processus normal, qui est une formation circonscrite ». En somme, Rabaud fait jouer un « processus spécial qui n'est point une simple altération de l'ontogénèse commune, mais bien une ontogénèse nouvelle ». Cet auteur est arrivé à ses conclusions après avoir examiné des embryons monstrueux de Poulet considérés par lui comme étant des Cyclocéphales. « Je pense, dit Josephy (1913), qu'une partie des cas de Rabaud ne sont pas des Cyclopes et une autre partie ne représente pas des Cyclopes purs, mais une combinaison de la cyclopie et de l'anencéphalie ».

Pour notre part, nous avons trouvé quelquefois à l'ouverture de la coquille des monstres naturels, analogues à ceux que décrit Rabaud. Ils étaient éliminés du lot destiné aux expériences, mais laissés dans la couveuse. Ils avortaient sans développer de circulation sanguine, mais en présentant une forte hydropisie. Un d'eux a établi sa circulation et il a survécu jusqu'à l'âge de 5 jours et demi en présentant les caractères de l'anencéphalie. Ce fait, à côté des résultats de nos expériences, nous force à considérer avec beaucoup de réserve les dires de Rabaud. Il est possible que la non-transformation en tube de la plaque nerveuse, la platyneurie, comme l'a appelée Tur (1906), constitue le processus initial de l'anencéphalie et du spina-bifida, mais ce mécanisme est incompatible avec la formation de la cyclocéphalie pure.

Lewis (1909) expérimente sur les œufs de Poissons et obtient des Cyclocéphales par la piqûre de la région antérieure de l'écusson embryonnaire. Au niveau de la piqûre, une cicatrisation rapide comble la perte de substance déterminée par l'expérience. Mais d'après Lewis, il ne s'agit pas d'union des parties similaires, mais d'une fusion précoce qui met les deux ébauches oculaires au contact l'une de l'autre. D'après Stockard (1909), chez le Triton, cette fusion est originelle. Les deux ébauches oculaires constituent primitivement une seule ébauche médiane, et la persistance de cet état détermine la cyclocéphalie. Cette opinion est partagée aussi par Leplat (Rana fusca, 1914), Adelmann (Triton, Axolotl, 1929). En plus, Stockard estime, contrairement à Dareste et à Spemann (1901-1903) que la lésion cérébrale n'est pas indispensable à la formation de la cyclopie et qu'en tout cas elle n'est pas la cause suffisante de la cyclopie.

Nous avons examiné dans la première partie de ce chapitre l'évolution des processus qui aboutissent à la formation de la cyclocéphalie expérimentale chez nos Poulets. Nous avons rappelé d'autre part les théories de la tératogénie de cette malformation, proposées par les auteurs qui l'ont étudiée sur les monstres naturels et expérimentaux.

A quelles conclusions aboutirons nous?

La cyclocéphalie des Oiseaux et des Mammifères est-elle conditionnée uniquement par les modifications du côté de l'appareil oculaire? Certainement pas, puisque la cyclocéphalie ne prend naissance qu'après destruction des ébauches, normalement situées entre les ébauches oculaires, comme l'ont montré les expériences de Wolff et les nôtres, c'est-à-dire après destruction du bourgeon frontal et de la partie antérieure du prosencéphale.

La monstruosité débute-t-elle par une formation diffuse? La réponse doit être négative, nos expériences et celles de Wolff montrant que la platyneurie est à l'origine de l'anencéphalie et pas de la cyclocéphalie.

Le mécanisme décrit par Dareste de la fermeture précoce du neuropore antérieur est aussi à rejeter comme cause de la cyclocéphalie. En effet, l'intervention pratiquée chez les embryons jeunes qui présentent encore une ouverture à l'extrémité céphalique du tube nerveux n'accélère pas sa fermeture et produit cependant la cyclocéphalie.

En somme, la cyclocéphalie est due, comme Is. Geoffroy Saint-Hilaire l'avait supposé, à un arrêt de développement, suivi d'un rapprochement et d'une fusion des parties similaires situées de chaque côté de la région inhibée dans son évolution.

Nos expériences montrent en outre que la cyclocéphalie est une monstruosité dont l'origine remonte à un stade précoce du développement. Le caractère fondamental de la cyclocéphalie est, en effet, la fusion des yeux ou leur rapprochement de la ligne médiane. Or, ce caractère ne peut être obtenu après la fin du deuxième jour d'incubation. L'intervention portant sur les stades plus avancés ne peut plus déterminer que les caractères secondaires de la cyclocéphalie : l'atrophie de l'appareil nasal et du prosencéphale.

En somme, une intervention tératogénique ne peut amener de remaniement des ébauches que quand on l'effectue avant leur différenciation morphologique, comme l'a montré E. Wolff au cours de ses recherches.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous résumons brièvement les résultats obtenus sous forme de conclusions.

1° — La méthode des irradiations localisées d'Ancel et Wolff permet d'obtenir, à volonté, la cyclocéphalie et l'arhinencéphalie chez le Poulet.

2° — L'irradiation de la région prosencéphalique d'un embryon de Poulet, âgé de 36 heures, par une forte dose de rayons X provoque la formation de Cyclocéphales anophtalmes.

3° — La même intervention, pratiquée après la fin du deuxième jour d'incubation, lorsque les ébauches du télencéphale sont bien distinctes, produit des monstres dont le prosencéphale et l'appareil nasal sont atrophiés, mais dont les globes oculaires ou leurs rudiments ne sont pas rapprochés de la ligne médiane. La cyclocéphalie typique ne peut donc plus être obtenue à ce stade.

4° — La même intervention, étendue à la partie antérieure de la région mésencéphalique a pour effet la formation de Stomocéphales, parce que cette intervention atteint le premier arc branchial (Chapitre II, B).

5° — Une faible dose de rayons X, appliquée à la région du prosencéphale d'un embryon de Poulet, âgé de 36 heures, a pour effet la formation de l'arhinencéphalie.

6° — L'existence de deux lésions précoces, concomitantes : celle du prosencéphale et celle du bourgeon frontal, est la condition nécessaire et suffisante de la production des monstres cyclocéphales et arhinencéphales.

7° — La cyclocéphalie et l'arhinencéphalie constituent deux degrés d'une même malformation : chez les Cyclocéphales, le prosencéphale est très rudimentaire, l'hypophyse fait défaut, le bourgeon frontal n'existe pas ; chez les Arhinencéphales, le prosencéphale est moins fortement lésé, l'hypophyse existe et le bourgeon frontal est présent, mais plus ou moins rudimentaire.

8° — Les tissus embryonnaires les plus sensibles aux rayons X, dans la région antérieure de l'extrémité céphalique d'un embryon de Poulet d'un à deux jours d'incubation, sont les ébauches oculaires et les moins sensibles sont les ébauches des bourgeons faciaux (Chapitre II, C).

9° — L'étude morphologique des Cyclocéphaliens, obtenus expérimentalement chez le Poulet, démontre l'identité de ces monstres avec les Cyclocéphales naturels décrits chez l'Homme et chez les Mammifères (Chapitre III).

10° — La tératogénèse des monstres cyclocéphaliens se décompose en trois processus qui dans l'ordre chronologique sont les suivants :

Arrêt précoce de développement du prosencéphale et du bourgeon frontal ;

Rapprochement relatif entre les ébauches oculaires et entre les bourgeons maxillaires supérieurs ;

Fusion plus ou moins complète des ébauches oculaires entre elles et des bourgeons maxillaires supérieurs entre eux sur la ligne médiane.

11° — Parmi les théories tératogéniques édifiées pour expliquer la formation des monstres cyclocéphaliens, la seule avec laquelle concordent nos expériences, est la théorie d'Isidore Geoffroy Saint-Hilaire.

Vu : *Le Président de Thèse* :
P. Ancel.

Strasbourg, le 21 mai 1937.
Vu : *Le Doyen*,
André Forster.

Strasbourg, le 24 mai 1937.
Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
J. Dresch.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Adelmann, H. B., Études expérimentales sur le développement de l'œil, *J. exp. Zool.*, LIV, p. 249-291 et 291-319, 1929.

Alsop, Fl., M., The effect of abnormal temperatures upon the developing nervous system in the chick embryo. *Anat. Rec.*, t. 15, p. 307-332, 3 Pl., 1919.

Ancel, P. et Vintemberger, P., Sur l'évolution comparée de l'embryon et du blastoderme dans les œufs soumis à l'action des rayons X. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 92, p. 172, 1925.

— — et — —, Sur la radiosensibilité cellulaire. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 92, p. 517, 1925.

— — et — —, Sur la radiosensibilité des cellules en caryocinèse. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 92, p. 986, 1925.

— — et — —, Comparaison entre les effets des rayons X et ceux du vieillissement sur l'œuf de Poule. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 92, p. 1401, 1925.

Ancel, P. et Wolff, Etienne, Sur la réalisation expérimentale des monstruosités. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 112, p. 798-801, 1933.

— — et — —, Sur une méthode tératogénique directe. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 199, p. 1071, 1934.

Dareste, C., *Recherches sur la production artificielle des monstruosités ou essais de tératogénie expérimentale.* 1 vol., 8°, Paris, 1891 (1re édit., 1877).

Duval, M., *Atlas d'Embryologie.* 1 vol., 8°, Paris, Masson, 1889.

Féré, Ch., *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1894-1900.

Ferret, P. E., Essai d'embryologie expérimentale : influence tératogénique des lésions des enveloppes secondaires de l'œuf de Poule. *Arch. d'Anat. micr.*, t. 7, p. 1 à 117, Pl. I à III, 1904.

Geoffroy St-Hilaire, Isidore, *Histoire générale et particulière des Anomalies de l'Organisation ou Traité de Tératologie*, 4 t., 16°, Paris, Baillière, 1832-1837.

Gerlach, L., Ueber neuere Methoden auf dem Gebiete der experimentellen Embryologie. *Anat. Anzeig.*, t. 2, p. 583-609, 1887.

Gerlach, L. et Koch, H., Ueber die Produktion von Zwergbildungen im Hühnerei auf experimentellem Wege. *Biol. Centr. Bl.*, t. 2, p. 681, 1883.

Guinard, L., *Précis de Tératologie. Anomalies et Monstruosités chez l'Homme et chez les Animaux.* 1 vol., 16°, Paris, Baillière et fils, 1893.

Huschke, *Erste Entwicklung des Auges und die damit zusammenhängende Cyclopie*, 1832, (cité d'après Schwalbe et Josephy).

Josephy, H., Ueber Anophtalmie beim Hühnchen (mit Bemerk. über Anencephalie und Cyclopie). *Sitzungsber. d. naturforsch. Ges. z. Rostock*, t. 5, p. 25-32, 1913.

Kaestner, S., Ueber die Unterbrechung der Bebrütung von Hühnereiern als Methode zur Erzeugung von Missbildungen. *Verh. d. Anat. Gesellsch.*, 10. *Versam.*, p. 136-145, 1895.

Kantor, St., Sur les conditions de l'obtention expérimentale des Cyclocéphales et Arhinencéphales chez le Poulet. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 123, p. 1194, 1936.

Kaufman, Laura, Ueber den Einfluss von Temperaturen unter dem Entwicklungsminimum auf bebrütete Hühnereier. *Arch. f. Entwick.-mech.*, t. 131, p. 193-205, 1 fig., 1934.

Kundrat, H., *Arrhinencephalie als typische Art von Missbildung*, 1 vol., 8°, Graz, 1882.

Leplat, G., Localisation des premières ébauches oculaires chez les Vertébrés. Pathogénie de la Cyclopie. *Anat. Anz.*, t. 46, p. 280-289, 1914.

Lewis, W. H., The experimental production of Cyclopia in the fish-embryo. *Anat. Rec.*, t. 3, p. 175-181, 1909.

Lombardini, *Interno alle genesi delle forme organiche irregolare negli Ucelli et nei Batrachidi.* Pise, 1868.

Maggiorani, C., Influenca del magnetismo sulla embriogenesi. Contributo alle ricerche biologiche. *Atti R. Acc. dei Lincei*, série 4, t. 1, p. 123-144, 1 Pl., 1884.

Meckel, *Verschmelzungsbildungen*, 1826 (cité d'après Schwalbe et Josephy).

Panum, P. L., *Untersuchungen über die Entstehung der Missbildungen zunächst in den Eiern der Vögel.* 1 vol., 8°, Berlin, 1860.

Rabaud, E., Recherches embryologiques sur les Cyclocéphales. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol.*, t. 37, p. 345-364 et p. 575-594, 1901 et t. 38, p. 35-85, p. 282-315 et p. 510-548, 1902.

——, *La Tératogénèse.* 1 t., 18°, Paris, Doin, 1914.

Richter, Ueber die experimentelle Darstellung der Spina bifida. *Anat. Anz.*, t. 3, p. 686-697, 1888.

Riddle, O., On the cause of twinning and abnormal development in Birds. *Amer. Journ. of Anat.*, t. 32, p. 199-252, 1923.

Schwalbe, E., *Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere*, t. 3, ch. V, 2, *Die Cyclopie*, de Schwalbe, E. et Josephy, H., p. 205-246, Jena, 1909.

Spemann, H., Entwicklungsphysiologische Studien am Tritonei. *Arch. f. Entw.-mech.*, t. 12, p. 224-265, 24 fig., 1 Pl., 1901 ; t. 15, p. 448-535, 65 fig., 4 Pl., 1902 ; t. 16, p. 551-632, 36 fig., 4 Pl., 1903.

Stockard, Ch., The artificial production of one-eyed Monsters and other Defects, which occur in Nature by the use of Chemicals. *Anat. Rec.*, t. 3, p. 167-173, 5 fig., 1909.

——, The development of artificially produced Cyclopean fish. « The magnesium embryo ». *Journ. of exp. Zool.*, t. 6, p. 285-337, 63 fig., 1 Pl., 1909.

Tazelaar, M. A., The effect of a temperature gradient on the early development of the chick. *Quart. Journ. micr. Sc.*, t. 72, p. 419-446, 4 fig., 1 Pl., 1929.

Tur, J., Les débuts de la Cyclocéphalie (« Platyneurie embryonnaire ») et les formations dissociées. *Bull. de la Soc. Philom. de Paris*, 9e série, t. 8, p. 257-269, 8 fig., 1906.

——, Sur les malformations embryonnaires obtenues par l'action du radium sur les œufs de la Poule. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 2, p. 236, 1904.

——, Wplyw promieni radu na rozwôj organizmôw. *Soc. sc. Varsoviensis*, Varsovie 1916.

Vintemberger, P., Sur l'emploi des rayons X en embryologie, comme agents de destruction localisée. Une technique nouvelle pour l'étude de la potentialité des deux premiers blastomères dans l'œuf de la Grenouille rousse. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 99, p. 1590, 1928.

——, Sur une technique permettant d'irradier, dans des conditions de grande précision, une fraction déterminée d'une cellule volumineuse comme l'œuf de Grenouille rousse. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 102, p. 1050, 1929.

Windle, B. C. A., Investigations in artificial Teratogeny. *Proc. Birm. Philos. Soc.*, t. 7, 2e partie, p. 220-232, 1891.

Wolff, Étienne, Production expérimentale de Poulets cyclopes (avec démonstration). *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 114, p. 1030, 1933.

——, Production expérimentale de l'Otocéphalie et des principales malformations de la face chez le Poulet. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, t. 197, p. 1460, 1933.

——, Recherches expérimentales sur la Cyclopie. *Arch. d'Anat., d'Hist. et d'Embryol.* t. 18, p. 145-168, 11 fig., 1934.

——, Recherches expérimentales sur l'Otocéphalie et les malformations fondamentales de la face. *Arch. d'Anat., d'Hist. et d'Embryol.*, t. 18, p. 229-262, 24 fig., 1934.

——, Les bases de la tératogénèse expérimentale des Vertébrés amniotes, d'après les résultats de méthodes directes. *Arch. d'Anat., d'Hist. et d'Embryol.*, t. 22, p. 1-382, 1936.